FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

392

Année 1898 — THÈSE — N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 15 juin 1898, à 1 heure

Par PHILIPPE RIVIER

Né à Annonay (Ardèche), le 18 juin 1869.

DE LA

DIAZORÉACTION DE EHRLICH

Président : M. POTAIN, *professeur*.
Juges : MM. PINARD, *professeur*.
GAUCHER, VARNIER, *agrégés*.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1898

392

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Année 1898 — **THÈSE** — N°

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le mercredi 15 juin 1898, à 1 heure

Par PHILIPPE RIVIER

Né à Annonay (Ardèche), le 18 juin 1869.

DE LA

DIAZORÉACTION DE EHRLICH

Président : M. POTAIN, *professeur*.
Juges : MM. PINARD, *professeur*.
GAUCHER, } *agrégés*.
VARNIER, }

ACAD. LUGD. BAT. BIBL.

PARIS

G. STEINHEIL, ÉDITEUR

2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1898

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie	Ch. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale	DEBOVE. HUTINEL.
Pathologie chirurgicale	LANNELONGUE.
Anatomie pathologique	CORNIL.
Histologie	MATHIAS DUVAL.
Opérations et appareils	TERRIER.
Pharmacologie et matière médicale	POUCHET.
Thérapeutique	LANDOUZY.
Hygiène	PROUST.
Médecine légale	BROUARDEL.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LABOULBENE.
Pathologie comparée et expérimentale	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	POTAIN. JACCOUD. HAYEM. DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants	GRANCHER.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses	RAYMOND.
Clinique chirurgicale	DUPLAY. LE DENTU. TILLAUX. BERGER.
Clinique ophtalmologique	PANAS.
Clinique des voies urinaires	GUYON.
Clinique d'accouchements	PINARD. BUDIN.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD	GAUCHER.	MARIE.	SEBILEAU.
ALBARRAN	GILBERT.	MENETRIER.	THIERY.
ANDRÉ.	GILLES DE LA TOURETTE	NELATON.	THOINOT.
BAR.	GLEY.	NETTER.	TUFFIER.
BONNAIRE.	HARTMANN.	POIRIER, Chef de travaux anatomiques.	VARNIER.
BROCA.	HEIM.	RETTERER.	WALTHER.
CHARRIN.	LEJARS.	RICARD.	WEISS.
CHASSEVANT.	LETULLE.	ROGER.	WIDAL.
Pierre DELBET.	MARFAN.		WURTZ.

Secrétaire de la Faculté : PUPIN.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A M. LE Dr PIERRE DUNANT

DE GENÈVE

TRÈS FAIBLE HOMMAGE DE RECONNAISSANCE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552227_0054

Avant d'entrer dans l'exposé de notre sujet, nous tenons à témoigner notre reconnaissance à ceux qui nous ont guidé au cours de nos études.

Tout d'abord que nos maîtres de la faculté de médecine de Genève, reçoivent ici l'expression de toute notre gratitude. Jamais nous n'oublierons l'affectueux intérêt qu'ils ont eu pour nous. Nous tenons à exprimer spécialement nos remerciements à MM. les professeurs Laskowsky, Eternod et Zahn pour leurs excellentes leçons dans les laboratoires d'anatomie, d'histologie et embryologie, et d'anatomie pathologique, à MM. Revilliod, Julliard et Vaucher pour leurs leçons cliniques, enfin à MM. D'Espine, Prévost, Jacques Reverdin et Auguste Reverdin.

Qu'il nous soit permis de rappeler la mémoire du professeur Schiff. Nous avons gardé un souvenir très reconnaissant de sa bonté envers nous.

Au cours des cinq années d'études passées dans les hôpitaux de Paris nous avons trouvé chez nos maîtres le plus cordial intérêt.

M. le professeur Raymond, puis M. Dreyfus-Brisac nous ont permis de suivre leur enseignement à l'hôpital Lariboisière.

M. Charles Monod a bien voulu nous accueillir en qualité d'externe pendant un an dans son service de St-Antoine. C'est sous sa direction, toujours si bienveillante, que nous avons étudié la chirurgie. Il a été pour nous un conseiller autant qu'un maître. Nous n'oublierons jamais la dette de reconnaissance que nous avons contractée envers lui.

Nous devons également remercier de la peine qu'ils ont prise pour notre instruction médicale, M. Faisans qui, pendant huit mois, nous a guidé dans nos études à l'hôpital de la Pitié ; M. Déjerine, à la Salpêtrière, qui a été pour nous le meilleur des maîtres ; M. Moizard à l'hôpital des Enfants-Malades. Nous tenons à remercier spécialement ce dernier pour l'autorisation qu'il nous a donnée de recueillir dans son service la plupart des observations de notre thèse. Avec la même obligeance, M. le professeur Letulle a mis à notre disposition pour nos recherches son service de l'hôpital Boucicaut.

Nous avons les plus grandes obligations à M. le professeur Pinard qui nous a dirigé à la clinique Baudelocque dans l'étude de l'obstétrique ; à M. Porak qui nous a reçu dans son service d'accouchement à la Charité pendant quatre mois.

Enfin nous remercions vivement M. le Dr Gustave Durante, qui a bien voulu, à maintes reprises, nous aider de ses conseils. M. le Dr Pierre Dunant, ancien professeur d'hygiène à la faculté de médecine de Genève, a toujours été pour nous un guide affectueux et sûr, auquel nous ne pourrons jamais être assez reconnaissant. C'est à lui que nous dédions ce modeste travail : il voudra bien y voir une faible preuve de notre inaltérable attachement.

Nous présentons à M. le professeur Potain, qui nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse, l'hommage de notre respectueuse gratitude.

INTRODUCTION

Le diagnostic de la fièvre typhoïde a fait ces dernières années un pas décisif. M. Widal, appliquant à l'investigation clinique la découverte de Pfeiffer de la propriété agglutinative du sérum sanguin des typhiques pour le bacille d'Eberth, a mis entre les mains du médecin un signe d'autant plus précieux qu'il est presque pathognomonique de l'infection éberthienne et presque constant.

Cette recherche est facile dans les services hospitaliers et dans les grandes villes où sont installés des laboratoires bactériologiques. Mais elle est moins aisée dans les petites villes de province et les campagnes, où le médecin n'a pas toujours à sa disposition un microscope, une étuve, une culture récente de bacilles d'Eberth ; de plus si la réaction agglutinante est presque constante, elle n'est pas toujours précoce. En effet, elle apparaît rarement avant le quatrième jour de la fièvre typhoïde, le plus souvent avant le huitième, parfois même elle tarde jusqu'au douzième, quinzième, vingtième jour et davantage.

Enfin, comme elle persiste souvent pendant plusieurs années, elle pourra, en se montrant au cours d'une affection fébrile quelconque survenant chez un ancien typhique, faire croire à une dothiénentérie surtout si les antécédents du malade ne sont pas connus.

Malgré ces petites réserves de détail, le séro-diagnostic dans la fièvre typhoïde reste un moyen d'investigation de premier

ordre, toutes les fois que le médecin sera installé de façon à pouvoir le rechercher et que ses occupations lui en laisseront le loisir. Mais bien souvent empêché par l'isolement à la campagne et par les exigences de sa clientéle, il devra se borner à établir son diagnostic d'après les signes cliniques constatés au lit du malade.

Dans cette affection aucun symptôme n'étant pathognomonique, le médecin devra les rechercher tous avec soin puisque c'est par leur groupement qu'il arrivera à poser un diagnostic. Il a donc semblé qu'il pouvait être avantageux d'étudier un signe nouveau tiré de l'examen des urines révélé pour la première fois en 1882 par Ehrlich et qui est connu sous le nom de *diazoréaction d'Ehrlich.*

Pas plus que les autres symptômes cliniques, la diazoréaction n'est pathognomonique de la fièvre typhoïde, mais on ne peut la considérer comme constante, hormis quelques cas de typhoïdes très légères où elle n'a pas été constatée, soit qu'elle ait échappé à l'examen, soit qu'elle n'ait réellement pas existé.

Par sa constance presque absolue dans la fièvre typhoïde, la diazoréaction est donc d'une grande valeur diagnostique négative lorsqu'elle manque, et d'une certaine valeur positive lorsqu'elle est présente et qu'elle vient compléter le tableau symptomatique. C'est ce que nous essayerons de démontrer en premier lieu.

Dans une deuxième partie nous étudierons la diazoréaction en dehors de la fièvre typhoïde comme procédé d'investigation clinique général et susceptible de donner des renseignements utiles au diagnostic et au pronostic d'un grand nombre d'états morbides. De nombreux travaux ont déjà été publiés traitant de la diazoréaction dans le typhus, dans la tuberculose pulmonaire chronique, la tuberculose ganglionnaire chronique, la pneumonie,

la rougeole, la scarlatine et les autres maladies éruptives, dans la fièvre puerpérale, dans les états asystoliques, etc.

Plusieurs de ces sujets n'ont été qu'ébauchés, bien des points intéressants restent à élucider. On ne connaît même pas la substance contenue dans les urines pathologiques qui occasionne la belle coloration rouge caractéristique. Ce corps est-il un dérivé de toxines microbiennes, ou une substance sécrétée par l'organisme lui-même, et, dans ce dernier cas, quel est l'organe qui le sécrète ?... Autant de questions dont la solution serait du plus grand intérêt pour la pathologie générale.

Nous n'avons eu en vue dans cette thèse que d'exposer l'état actuel de la question, sans chercher à dissimuler les nombreuses lacunes qui restent à combler, mais aussi en nous efforçant de mettre en lumière les points déjà acquis à la science, afin de vulgariser dans la mesure de nos faibles moyens un procédé d'investigation clinique nouveau, encore peu connu et qui est susceptible de rendre les plus grands services au médecin.

CHAPITRE PREMIER

La diazoréaction au point de vue chimique.

1° Considérations théoriques.

C'est en 1882 qu'Ehrlich eut l'idée d'appliquer à la clinique la propriété bien connue des substances diazoïques qui résultent de l'action de l'acide nitreux sur les combinaisons amidées, de s'unir à un grand nombre de corps en particulier aux mono-, di- et polyphénols ainsi qu'aux mono- et diamines primaires, secondaires et tertiaires pour former des corps azoïques parmi lesquels se trouvent de belles substances colorantes, dont l'industrie a déjà largement profité.

En effet la préparation d'un grand nombre de couleurs nouvelles, parmi lesquelles se trouvent le brun de Bismark, la chrysoïdine, différents jaunes, les rouges Bordeaux, ponceau, écarlate etc., est basée sur le fait que le groupe — N = N — , qui dans ses sels est uni d'une part au radical acide, d'autre part au noyau benzol peut mettre en liberté le radical acide en le remplaçant par un second noyau benzol. Il en résulte des combinaisons où les deux noyaux de benzol paraissent unis au groupe — N = N —. C'est ainsi, par exemple, que l'amido-azobenzol résulte de la combinaison de l'azotate de diazo-benzol avec l'aniline.

Tandis qu'un grand nombre de substances de la série aromatique sont capables de s'unir aux combinaisons diazoïques pour

former les corps azoïques colorants, il n'en est pas de même pour la série grasse, dont quelques substances seulement en sont capables, parmi lesquelles le nitroethan et le nitropentan.

C'est en se basant sur cette affinité particulière des combinaisons diazoïques pour les substances de la série aromatique, que l'on est arrivé à déceler dans les urines une série de corps aromatiques, principalement des dérivés de la tyrosine et d'autres encore dont Baumann et Brieger ont démontré l'existence, mais qu'ils n'ont pas réussi à isoler et déterminer.

Pour mettre ces substances aromatiques en évidence, Victor Meyer montra qu'il suffisait d'employer les corps diazoïques tels qu'ils se forment par l'action de l'acide nitrique à l'état naissant sur une solution de monamines aromatiques.

L'un d'eux, l'acide sulfanilique, fut bien étudié par Peter Griesse qui constate qu'il était transformé par l'acide nitrique naissant en une combinaison diazoïque, le sulfodiazobenzol. C'est en partant de ces idées théoriques qu'Ehrlich eut l'idée de rechercher si les urines de l'homme à l'état de santé, comme à l'état de maladie, ne renfermeraient pas des substances capables de se combiner avec le sulfodiazobenzol, pour former des corps colorants. En expérimentant avec une solution très faible et assez exactement titrée de sulfodiazobenzol, on constate que les urines ainsi traitées changeaient presque toujours de coloration. Mais tandis que les urines de gens bien portants et celles de gens atteints de diverses affections présentaient les différentes teintes de jaune, brun, orangé, on voyait se produire dans certains états pathologiques bien définis une belle coloration rouge pouvant aller du carmin au pourpre et au cramoisi.

De là à ériger cette remarquable propriété de certaines uri-

nes pathologiques en méthode de diagnostic et de pronostic, il n'y avait qu'un pas, et il fut vite franchi par Ehrlich qui, dans son premier travail déjà indique la grande valeur de la diazoréaction dans la fièvre typhoïde, le typhus exanthématique, la rougeole, la pneumonie, etc.

2° Des premiers réactifs employés.

Ce n'est pas tout de suite qu'Erlich, parti de ces idées théoriques, arriva à composer le réactif définitif et il n'est pas sans intérêt d'étudier les premiers essais de l'auteur et de suivre pas à pas le progrès dans la méthode et dans la précision de la formule.

Il y a en effet une nécessité absolue d'avoir une solution contenant toujours la même quantité de l'agent actif : le sulfodiazobenzol, et l'auteur ne semble pas s'en être rendu compte dès l'abord. Ainsi il donne dans son premier travail les indications suivantes un peu vagues sur la manière de préparer le réactif : on fait une 1re solution comme suit :

Eau distillée . . . . . 500 cc.
Acide nitrique. . . . . 30 à 50 cc.
Acide sulfanilique : quantité suffisante *ad sativum.*

Puis on y ajoute, peu à peu et en agitant, une solution de quelques parcelles de nitrite de sodium et d'eau.

Il ne faut pas conserver le liquide plus de 2 ou 3 jours en été et de 5 jours en hiver.

Pour examiner l'urine, on verse dans un tube à essai :

5 cc. de l'urine
5 cc. du réactif

et l'on alcalinise avec de l'ammoniaque ou de la potasse.

La quantité de nitrite de sodium était ainsi laissée à l'estimation toujours arbitraire de l'expérimentateur, qui pouvait comprendre sous la dénomination de quelques parcelles des quantités différant de plusieurs centigrammes. Enfin il avait le choix entre l'ammoniaque ou la potasse pour alcaliniser la solution.

Dans un deuxième travail, Ehrlich ne précisa pas mieux la formule du réactif, toutefois il signala qu'il ne fallait mettre ni trop ni trop peu de nitrite de sodium parce que ce corps servait à limiter les colorations obtenues. Mais il fallut les travaux contradictoires de Penzoldt et de Pétri pour l'engager à donner une formule parfaitement précise.

Ces auteurs en effet reprirent les expériences d'Ehrlich et n'arrivèrent pas aux mêmes conclusions que lui. La cause de cette divergence fut vite trouvée. Tous deux avaient employé un réactif contenant une quantité de nitrite de sodium relativement grande et obtenaient ainsi un réactif très chargé en sulfodiazobenzol. Les colorations obtenues n'étaient plus comparables. Penzoldt qui employait les solutions de nitrite de sodium à plusieurs grammes par litre, trouvait la réaction rouge jusque dans les urines des gens bien portants. Pétri se servait de nitrite à 0,5 pour cent, solution encore beaucoup trop concentrée.

Ehrlich n'eut pas de peine à établir que ces résultats contradictoires provenaient de ce que les réactifs employés n'étaient pas comparables et que l'on ne devait pas dépasser un centigramme de nitrite de sodium par litre de réactif.

Il précisa alors la manière de préparer son réactif de la façon suivante.

Deux solutions sont préparées à l'avance.

L'une A contient :

Eau distillée. 1000
Acide nitrique 50
Acide sulfanilique. . . . . *ad sativ.*

L'autre B contient :

Eau distillée. 200
Nitrite de sodium 1

Au moment de l'expérience on mélange :

50 de A
1 de B

et le réactif est constitué.

3° Du réactif définitif et des raisons qui l'ont fait adopter.

Mais ce n'est que dans une quatrième communication qu'Ehrlich donna la formule définitive qui fut admise dans la suite. Vu l'importance du sujet, nous tenons à le citer textuellement (voyez 4e comm., p. 3 et 4).

« J'estime que la réussite de la réaction dépend étroitement de l'observation exacte des règles que j'ai données :

« Deux solutions sont préparées et tenues en réserve :

L'une, la solution A, contient :

Eau distillée. 1000
Acide chlorhydrique 50
Acide sulfanilique . . . . . q. s. *ad sativum*

L'autre, la solution B, contient :

Eau distillée. . . . . 100 gr.
Nitrite de sodium . . . . . 0,50 —

Pour constituer le réactif définitif on mélange :

250 centimètres cubes de la solution A
5 centimètres cubes de la solution B

puis on verse dans un tube à essai parties égales d'urine et du réactif, enfin on alcalinise fortement avec l'ammoniaque.

Dans les cas où la diazoréaction est présente le liquide prend alors une belle coloration rouge, qui se communique à l'écume produite en agitant, enfin en laissant reposer 24 heures, on constate un dépôt, dont la totalité ou seulement la couche supérieure est colorée en vert.

« Toute modification à cette manière de faire mène à des résultats tout différents. »

De la nécessité de préparer avec soin le réactif.

Il faut ensuite que la quantité de nitrite de sodium soit soigneusement évaluée, car c'est d'elle que dépend la quantité de sulfodiazobenzol actif :

« Comme je voulais, reprend Ehrlich, trouver par le réactif diazoïque des substances qui sont rendues visibles par une très grande affinité pour le sulfodiazobenzol c'est-à-dire qui se combinent avec lui déjà en solution très étendue, je crus devoir employer la solution la moins concentrée possible de sulfodiazobenzol.

« Mes expériences me montrèrent que la solution répondant à ce but contenait 0,1 de nitrite Na par litre. Il n'est pas à conseiller de descendre plus bas, car il y a dans les urines des substances qui empêchent une petite quantité de sulfodiazobenzol de se séparer et par conséquent la réaction de se faire. C'est ainsi que je trouvai avec M. Spitthof que l'urine à laquelle j'ajoutai de l'acide éthyldiacétique en raison de 1 pour 1000, demandait pour donner la coloration rouge maxima une plus

grande quantité de sulfodiazobenzol, que la solution aqueuse d'acide éthyldiacétique elle-même à un pour 1000 également. On peut ainsi comprendre qu'une urine, qui donna à parties égales une belle coloration rouge avec le réactif, ne la donnera plus avec seulement la moitié ou le tiers de ce dernier.

Il est bon aussi de savoir que le nitrite de sodium du commerce ne contient souvent que 30 0/0 de nitrite. C'est pour de tels motifs que l'on est arrivé à des résultats différents des miens. »

Puis Ehrlich critique le travail de Pétri qui recommandait des solutions de nitrite de sodium plus concentrées et conclut : « une forte solution de diazobenzol par exemple 0,5 ou 1 ou 2,5 pour 100 n'empêche pas la réaction, mais rend sa distinction plus difficile par suite de l'entrée en jeu de pseudo-colorations qui peuvent couvrir et troubler la coloration rouge caractéristique. C'est pour cette raison qu'on ne peut pas recommander l'emploi de fortes solutions qui peuvent même donner, lorsqu'elles sont très concentrées, de belles colorations rouges avec l'acide acétique. »

Ehrlich montre ensuite que l'acidité du réactif a une certaine importance et qu'il vaut mieux employer un acide minéral, de préférence l'acide chlorhydrique, à un acide faible comme l'acide acétique, avec lequel la coloration rouge est beaucoup moins accusée. Puis il constate que l'épaisseur de la couche verte du dépôt est en rapport direct avec la quantité de chlorure de sodium contenu dans l'urine et enfin que l'ammoniaque doit être préféré à la potasse, quoi qu'en dise Penzoldt, parce que la coloration jaune que donne l'ammoniaque avec le sulfodiazobenzol est sans importance, qu'avec l'ammoniaque la réaction est

plus pure, la potasse donnera avec certaines substances comme le tannin une coloration rouge qui prêterait à confusion.

Maintenant que nous connaissons les écueils à éviter dans la préparation du réactif, que nous savons l'importance qu'il y a à faire un dosage minutieux du nitrite de sodium,et quels sont les avantages de l'emploi de l'acide chlorhydrique et de l'ammoniaque, étudions en détail la diazoréaction elle-même .

4° De la diazoréaction.

A. — **Diazoréaction proprement dite.** — 1° Coloration du liquide. — La diazoréaction consiste en une belle coloration rouge que prend le mélange à parties égales de réactif et d'urine au moment où l'on ajoute quelques gouttes d'ammoniaque. Si l'on verse l'ammoniaque avec précaution, de telle sorte qu'il ne se mélange à l'urine qu'au niveau d'une zone étroite, on constate au point de contact des deux liquides l'apparition d'une bande rouge, et l'ammoniaque qui surnage au-dessus se teinte alors parfois légèrement en rose. Si l'on agite, tout le liquide devient rouge. La couleur rouge peut être de teintes variables s'étendant du rouge écarlate le plus vif jusqu'au rouge vermillon et au rouge orangé, teintes qu'Ehrlich propose de représenter graphiquement par les symboles suivants :

a) R3 teinte rouge écarlate, parfois rouge vin de Bordeaux ;

b) R2 teinte intermédiaire entre *a*) et *c*) ;

c) R1 teinte rouge vermillon ;

d) Rμ teinte rouge orangé.

La diazoréaction n'est positive que lorsqu'on atteint l'une de ces quatre teintes, lorsque la coloration est orangé, brune ou jaune, ce qui est le cas dans les urines normales et dans un

grand nombre d'urines pathologiques, on dit alors que la diazoréaction est négative.

Il est, en général, très facile de reconnaître les teintes rouges R3, R2, R1. Mais il n'en est pas toujours ainsi avec la teinte Rμ qui peut facilement être confondue avec la teinte orangé sans valeur.

Aussi Ehrlich conseille-t-il même de négliger la teinte Rμ pour les questions de diagnostic et de ne la prendre en considération que dans certains cas pour le pronostic, lorsqu'elle apparaît alors que les jours précédents ou les jours suivants les autres teintes R3, R2 ou R1 ont été ou seront obtenues.

Dans les cas où l'on hésite, il faut se rappeler que l'on juge mieux de la teinte en l'étudiant à la lumière réfléchie, que par transparence.

Mais cette coloration du liquide est bien moins importante que celle que prend l'écume.

2° Coloration de l'écume. — Lorsque la réaction est positive on voit se former par agitation du tube à essai une écume abondante qui est colorée en rose ou en rouge. Ce signe est caractéristique et permet d'affirmer la diazoréaction.

En effet l'écume de l'urine normale, avant tout mélange, est blanche, rarement très légèrement jaune ; après addition du réactif, elle reste blanche ou quelquefois devient jaune, quelle que soit la coloration du liquide.

L'écume des urines pathologiques qui ne présentent pas la diazoréaction se comporte d'une façon analogue. Mais il n'en est pas de même de celles qui présentent la diazoréaction, l'écume est toujours colorée dans les tons rose ou rouge.

La plus légère teinte rose suffit à faire affirmer que la diazoréaction est positive, même, ce qui est rare, si le liquide est

peu caractéristique. Il est facile de comprendre, en effet, qu'une très petite quantité de substance colorante rouge sera visible sur le fond blanc de l'écume, alors qu'elle échappera à toute appréciation sur le fond jaune, brun ou orangé du liquide. Le rose pourra être d'intensité et de teintes diverses, depuis le rose très pâle de la fleur de pêcher, jusqu'au rose rouge de la fleur du poirier du Japon en passant par le rose chair, le rose saumon et le rose rose.

Cet examen est toujours facile, rapide et concluant.

3° Coloration du dépot. — Il faut aussi examiner attentivement le dépôt de l'urine. Lorsqu'on laisse le liquide déposer pendant 24 heures il se forme au fond du tube d'essai un dépôt qui doit toujours être pris en considération.

En effet la réaction est positive et prend une physionomie particulière. Les urines normales ou les urines pathologiques qui ne présentent pas la diazoréaction forment un dépôt blanc jaunâtre en général uniforme et floconneux, parfois plus dense et recouvert d'une zone orangé ou rouge brique, coloration qui est due à la formation d'une petite quantité d'acides oxydes aromatiques, parmi lesquels l'acide paroxyphénylacétique. Tandis que les urines présentant la diazoréaction positive forment un dépôt vert ou noirâtre, parfois même violacé, coloré en totalité dans les cas très prononcés, dans sa couche supérieure seulement dans les cas moins intenses. Ces différents degrés peuvent être désignés par les signes :

D3. — La coloration verte envahit tout le dépôt.

D2. — La coloration verte se limite au tiers supérieur du dépôt.

D1. — La coloration verte n'occupe qu'une mince couche à la surface du dépôt.

Dμ. — Il n'y a que quelques traces de coloration verte à la surface du dépôt.

La coloration violette ou noire serait due à des impuretés et principalement à ce que le dépôt rouge signalé dans les urines normales se mêle à la substance verte et en altère la nuance.

De ces trois moyens d'investigation : la coloration rouge du liquide, la coloration blanc-rosé, rose ou rouge de l'écume, et la coloration verte ou noirâtre du dépôt, le plus certain nous semble être le second qui permet presque toujours de reconnaître instantanément la présence ou l'absence de la diazoréaction, et nous sommes tout à fait d'accord avec Nissen qui recommande de la prendre seule en considération dans les cas ordinaires. Cependant dans les cas douteux où l'écume prendrait une coloration incertaine jaune saumon, la formation d'un dépôt vert dans les 24 heures lèvera tous les doutes.

Le dépôt vert qu'Escherich et Mehlenfeldt ont pris seul en considération sur les conseils de Spiethoff est certainement un signe excellent,car il est presque constant,mais nous l'avons vu pourtant manquer dans des cas où la coloration du liquide et celle de l'écume ne permettaient pas de mettre en doute une réaction positive. Nissen du reste déclare que, chez les enfants au moins, on peut ne pas en tenir compte parce qu'il dépend, selon lui, de la quantité de sels contenue dans l'urine.

Quant à la coloration du liquide lui-même, elle est souvent si nette qu'on n'aurait pas besoin à première vue d'examiner l'écume. Mais cependant cet examen, qui du reste ne demande ni temps, ni peine, ne saurait être négligé, car il permet de se mettre en garde contre une cause d'erreur bien signalée par Ehrlich et due à des pseudo-colorations.

B. — **Des pseudo-colorations**. — On observe dans certains

cas des teintes brunâtres,même rougeâtres du liquide, auxquelles Ehrlich a donné le nom de *pseudo-colorations*, précisément à cause de la facilité avec laquelle on peut les confondre avec les teintes rouges de la vraie réaction.

Mais l'écume dans ce cas est jaune, parfois brune ou couleur caramel, mais jamais rose ou rouge, ce qui permet toujours le diagnostic.

Le précipité vert nous semble moins certain, dans ces cas, car nous l'avons constaté dans des pseudo-colorations évidentes et vu manquer dans des réactions très nettes; quoi qu'en dise Spiethoff qui admet que toute réaction véritable laisse toujours déposer un dépôt vert, et qui conseille d'en tenir surtout compte pour éliminer les pseudo-colorations.

Il est bon de rappeler qu'Ehrlich a bien démontré que les pseudo-réactions sont très fréquentes lorsqu'on se sert d'un réactif contenant trop de nitrite de sodium et que c'est pour cette raison qu'il est très important de doser exactement son réactif et de le renouveler fréquemment, la solution B tous les 7 jours environ et la solution C tous les jours en été, tous les 5 jours en hiver.

Il nous a semblé également que l'acide sulfanilique cristallisé du commerce, qui présente une coloration vineuse, contient des impuretés qui favorisent les pseudo-colorations. Aussi nous sommes-nous très bien trouvé d'employer dans nos dernières recherches, que nous désirions aussi précises que possible, de l'acide sulfanilique de Grübler de Leipsig, qui se présente sous forme d'une poudre blanche, et du nitrite de sodium fabriqué par la même maison.

5° De la cause de la diazoréaction.

a) **Substances de l'urine n'ayant aucune influence sur la diazoréaction.** — Comme il est facile de le penser, Ehrlich, avant de publier ses recherches, avait tenu à s'assurer que la diazoréaction ne reconnaissait pas pour cause la présence en plus ou moins grande quantité que normalement d'une des substances déjà connues des urines. Pour cela il soumit toutes les substances aujourd'hui connues de l'urine à l'action de son réactif. « L'urée, les acides de l'urine, la créatine, la créatinine, la taurine, l'acide glycocholique, l'acide oxalique de même que les acides gras liquides et leurs sels ; comme le sucre et l'albumine, ne donnent aucune coloration avec le réactif. »

On ne peut pas penser non plus aux matières colorantes de la bile, puisque la réaction manque continuellement dans les urines ictériques.

Il restait alors à considérer les corps de la série aromatique, et comme les combinaisons diazoïques s'unissent précisément très facilement avec un grand nombre de substances de cette série, tout semblait indiquer que la ou les substances agissantes devaient y être trouvées. Mais cette attente ne fut pas confirmée.

Des recherches postérieures furent faites pour l'acide hippurique et pour la tyrosine, mais sans résultats positifs. Il en fut de même pour l'acide phénol-éthersulfurique qui, comme l'acide éthersulfurique du naphtol découvert par Nieztki, n'a aucune tendance de s'unir aux corps diazoïques.

Les acides indoxylsulfurique et scatoxylsulfurique ne peuvent pas davantage être pris en considération, car on voit des urines

qui en contiennent une grande quantité rester complètement indifférentes au réactif.

Les seules substances qui donnent une coloration rouge avec les alcalins sont les acides oxydes, comme l'acide hydroparakumarique et l'acide paraphénylacétique, mais on ne peut les considérer comme la cause de la diazoréaction puisque la couleur rouge de cette dernière est essentiellement passagère, tandis que celle qui se manifeste par la combinaison des sulfodiazobenzols et des acides oxydes résulte de la présence d'une substance colorante azotée pure, qui se conserve longtemps dans un milieu alcalin. Telle est du reste l'origine de la couleur rouge du sédiment qu'on peut aussi, comme nous l'avons dit, rencontrer dans les urines normales.

Mais d'autres raisons encore empêchent de ranger cette substance dans la série aromatique. Tout d'abord la diazoréaction n'a pas été rencontrée dans les urines dans des cas d'iléus, de dilatation de l'estomac, d'empoisonnement par le phosphore, alors qu'on y trouve un grand nombre de ces substances. Ensuite la diazoréaction ne s'est pas montrée dans un cas aigu et mortel d'empoisonnement par l'oxyde de carbone, alors que les phénols dérivés décrits par Brieger et Baumann s'y trouvaient en grande quantité. Elle a manqué de même chez des malades soignés avec les acides salicylique, benzoïque, paroxybenzoïque, avec de la chinoline, de la chinine ou de la tyrosine (jusqu'à 15 gr. par jour).

Donc la substance agissante ne peut être identifiée avec aucune substance de l'urine normale et il n'est pas même possible d'indiquer le groupe auquel elle appartient.

b) **Recherches sur la nature de la substance causale.** — La seule chose de sûr, c'est qu'elle appartient à la classe des

corps réducteurs, parce qu'elle possède une tendance extrême à l'oxydation.

En effet quelques gouttes de permanganate de potassium ou de chlorure de chaux empêchent la réaction de se produire.

Aussitôt que les urines deviennent alcalines la réaction ne se fait plus, tandis qu'elle persiste très longtemps dans les urines acidifiées. Aussi, dans la pratique, ne faut-il employer que les urines qui ne sont pas encore devenues alcalines.

La coloration verte du dépôt pourrait bien avoir pour origine un phénomène d'oxydation spontané. Elle est en effet très résistante et peut être obtenue dans une solution très étendue, mais elle n'a jamais pu être obtenue dans les solutions neutres d'eau, d'alcool, de glycérine, d'éther, etc. Elle est très résistante aussi bien à l'action de l'air qu'à celle de substances chimiques très fortes comme la lessive de potasse. Les acides la transforment en une couleur jaune rouge, et elle est ramenée au vert par les alcalis. Il s'agit donc d'un acide coloré, qui libre est jaune rouge et qui forme avec les bases des sels verts.

Tels sont les renseignements qu'Ehrlich peut fournir sur la nature des matières colorantes qui donnent la réaction rouge et le dépôt vert.

Depuis ces travaux d'Ehrlich, plusieurs auteurs ont repris cette question. Escherich constate que les corps qui donnent la réaction rouge ne sont entraînés ni par la distillation ni par la dialyse.

Petri déclare qu'aucun rapport entre la substance colorante rouge et le dépôt vert n'a pu être établi, que la présence de peptone peut influencer la réaction rouge qui paraît aller avec une faible quantité d'urine.

Grundies affirme que, chez les tuberculeux, le dépôt vert répond à la coloration rouge.

Pour Munson et Horst-Oertel la réaction d'Ehrlich est lamême que celle de Girhardt qui permet de déceler l'acide acéto-acétique dans les urines au moyen du perchlorure de fer.

Mais Warthin s'oppose à cette manière de voir et conclut que la diazoréaction est due à un corps encore indéterminé.

Pour von Iaksch, elle ne serait qu'une réaction assez peu exacte de l'acétone.

Grove estime que la couleur de l'écume depuis le rose saumon jusqu'au rose rouge doit surtout être examinée et est le signe essentiel pour éloigner les pseudo-colorations.

Nous ne parlerons que très brièvement des travaux italiens d'Oliva, d'Anchisi, de Tessarri, car ces auteurs ont cru devoir modifier la formule du réactif d'Ehrlich ; aussi sont-ils arrivés à des résultats tout différents.

Luzzatti combat l'opinion d'Oliva qui voulait que le peu d'abondance de l'urine déterminât presque exclusivement la réaction et qui la croyait due à des éléments normalement contenus dans l'urine.

Il remarque en effet qu'en la concentrant, il n'obtient pas une diazoréaction plus intense ; puis il reprend quelques-unes des recherches d'Ehrlich et constate lui aussi que l'albumine, la glycose, l'urée en plus ou moins grande quantité n'influent en aucune manière sur la diazoréaction. La bilirubine ne donne pas la coloration rouge ordinaire, mais une autre sorte de coloration. Luzzatti n'a pas étudié l'influence des sels,de la leucine, de la tyrosine, de la créatine.

Oliva attachait une grande importance aux substances colorantes de l'urine. Mais, ainsi que Luzzatti,nous avons plusieurs fois observé de très belles diazoréactions avec des urines très claires et inversement des urines très foncées appartenant à d'au-

tres malades ne nous donnaient rien. Luzzatti obtenait les mêmes belles colorations avec des urines d'un typhique avant et après la décoloration par l'acétate de plomb. Il traite des solutions assez fortes de phénol à 5 0/0 parle réactif et n'obtient qu'une coloration jaune-orange, comme on en obtient dans l'urine normale avec le réactif d'Ehrlich. L'indigo donnait une solution jaune, plus pâle encore que celle de l'acide phénique. L'indican est souvent en très petite quantité dans des cas de réaction intense.

Le scatol donne une coloration rouge vineux qui ne saurait prêter à confusion. Mais le naphtol a donné une très belle teinte rouge, ressemblant beaucoup à celle de la diazoréaction. Et Luzzatti conclut avec Ehrlich que la diazoréaction est en rapport avec la nature de la maladie et qu'elle est probablement causée par des corps de la série aromatique ; mais qu'en tous cas elle a une grande valeur clinique et mérite d'être recherchée systématiquement.

c) **Influence des médicaments sur la diazoréaction**. — Ehrlich ne constate pas que les médicaments aient une influence quelconque sur la diazoréaction. Cnopf fait la même constatation pour la plupart des médicaments employés chez les tuberculeux. C'est ainsi que les expectorants, les narcotiques, les stomachiques, les styptiques ne la modifient en rien. Il en est de même des antipyrétiques, quoiqu'ils modifient l'aspect des urines, du salol, du naphtol, de l'acide carbonique, de la chrysarobine, de la chinoline qui ne donnent pas dans les urines des colorations pouvant être confondues avec celle de la diazoréaction. Une exception doit être faite à l'occasion de la naphtaline qui donne dans les urines des malades et des gens bien portants une réaction rouge avec le réactif d'Ehlich. Mais Cnopf

ne peut en tirer aucune conclusion et cite seulement le fait.

d) **Hypothèses cliniques sur la nature des substances causales.** — Mais si la chimie n'a pas encore pu nous donner la clé de ce problème, les cliniciens au moins n'ont pas manqué de faire une série d'hypothèses :

Brewing pense qu'il s'agit dans la phtisie de résorption de produits de putréfaction au niveau des lésions pulmonaires.

Pour Ehrlich c'est au niveau des foyers caséeux suppurés que se fait, au cours de la tuberculose pulmonaire, une résorption de produits putrides formés par destruction de globules de pus qui, dans des circonstances favorables, passent dans le sang. C'est ainsi qu'on expliquerait l'absence de la réaction dans les cas de grandes cavernes avec coque fibreuse épaisse et imperméable.

Nissen tout en constatant que cette dernière affirmation est exacte, ne peut cependant admettre que les globules du pus soient seuls en cause. Comment expliquer alors l'apparition de la réaction dans d'autres maladies, comme la fièvre typhoïde, la rougeole, etc. Pour lui il s'agit d'un produit de transformation microbienne, comme permettent de le supposer les expériences de Feer. Ce dernier ainsi qu'Agello pense à des toxines microbiennes ; Dolgoff admet qu'il s'agit d'un corps azoté, probablement d'un acide sulfoconjugué.

Benedict admet qu'il s'agit de résorptions de produits de putréfaction intestinale, car il a vu la diazoréaction et la fétidité des selles disparaître chez des typhiques traités par le charbon animal. Enfin Sahli la regarde comme un signe de résorption de produits de putréfaction.

Quant à Iez, il croit qu'il s'agit d'un produit de transformation de toxines microbiennes par l'organisme et il s'appuie sur les expériences suivantes :

Il constata en effet qu'en injectant dans la cavité péritonéale de la souris blanche une assez grande quantité d'urine de typhique présentant la diazoréaction, l'animal se tenait immobile pendant plusieurs jours ne mangeant presque plus ; puis se rétablissait complètement.

L'urine de typhique ne présentant pas la diazoréaction semblait, aux mêmes doses, n'incommoder en rien la souris. Iez pensa alors avoir affaire à quelques substances toxiques et chercha à concentrer les urines.

Pour cela il évapora au bain de sable des urines présentant la diazoréaction jusqu'à ce qu'il eut obtenu un résidu brun sale. Ce dernier fut dissous dans l'eau filtrée. La solution aqueuse ainsi obtenue était de réaction acide, ne donnait pas la réaction de l'acétone indiquée par Legal, mais par contre une belle réaction diazoïque. Cinq centimètres cubes de cette solution furent injectés dans le péritoine d'une souris blanche. Celle-ci mourut en trois minutes et l'autopsie permit de constater que le muscle cardiaque était en systole, mais on ne constata aucune lésion.

D'autres souris reçurent 1 à 2 centimètres cubes de cette même solution aqueuse dans le péritoine et Iez constata que la mort survenait en général au bout de 2 à 3 jours. A l'autopsie, il trouvait la rate fortement augmentée de volume, le foie hypertrophié et hyperémié, les reins très hyperémiés et la cavité péritonéale comme la muqueuse intestinale légèrement rouge.

Les souris de contrôle, auxquelles il injectait cinq centimètres cubes de la solution aqueuse ainsi préparée d'urine d'un homme malade mais n'ayant pas la diazoréaction, ne moururent pas.

Ainsi toutes les urines dans lesquelles il constata la diazoréac-

tion exercèrent, après avoir été concentrées, une action toxique sur les souris blanches. — On doit donc admettre que la substance qui produit la diazoréaction est une substance toxique, capable, suivant son degré de concentration et sa quantité, de tuer la souris blanche.

Or Agello a bien, à la vérité, démontré que les toxines typhiques retirées du bouillon de culture ne donnaient aucune réaction diazoïque ; mais, d'autre part, Feer a retrouvé la diazoréaction dans les urines presque toutes les fois qu'il avait injecté de la tuberculine. Aussi Iez pense-t-il que les substances qui dans les urines des typhiques produisent la diazoréaction, sont des produits indéterminés de transformation, dans notre corps, des toxines du bacille typhique qui, filtrant dans les urines, y produisent la diazoréaction. Il ne serait pas impossible toutefois que les substances toxiques sécrétées par les tissus malades ne jouassent aussi un rôle.

CHAPITRE II

La diazoréaction au point de vue clinique.

A. — Absence de la diazoréaction dans les urines normales.

La diazoréaction fut recherchée par Ehrlich, par Goorgiewsky (50 examens chez les adultes),avec soin chez les gens normaux,et elle ne fut pas rencontrée. Nissen fit des recherches analogues chez les enfants, et Umikoff les reprit chez 147 nourrissons entre 4 jours et 4 mois. Les auteurs arrivent aux mêmes conclusions qu'Ehrlich, c'est-à-dire que la diazoréaction est particulière aux urines pathologiques. Nous avons vu quelles raisons avaient amené Penzold et Petri à d'autres résultats, et pourquoi les conclusions de ces auteurs ne peuvent pas être prises en considération.

B. — La diazoréaction dans les urines pathologiques.

La diazoréaction se rencontre dans un grand nombre d'urines pathologiques. Sa présence ne peut donc en aucun cas suffire à elle seule à établir un diagnostic, mais elle peut être un moyen adjuvant très précieux.

C'est Ehrlich le premier qui a divisé les maladies d'après leur manière de se comporter vis-à-vis de la diazoréaction en deux catégories.

1re *catégorie* : *Maladies apyrétiques.*

2e *catégorie* : *Maladies fébriles.*

1re Catégorie : Maladies apyrétiques. — La diazoréaction est presque toujours absente dans les maladies apyrétiques; cependant quelques états morbides font exception. Ceux-ci peuvent se diviser en deux groupes :

1° Maladies apyrétiques où la diazoréaction est fréquente.

2° Maladies apyrétiques où la diazoréaction est rare.

Dans le premier groupe rentrent :

Les formes apyrétiques de la tuberculose ;

La leucémie au dernier stade.

Dans le deuxième groupe rentrent :

Les maladies de cœur surtout à la période asystolique ;

Les hépatites chroniques ;

Certains cas de carcinome, en particulier celui du pylore ;

Certaines cachexies avancées, séniles et malariennes.

C'est Ehrlich qui le premier a établi la rareté de la diazoréaction au cours des maladies apyrétiques. Brecht, Brewing, Lœvinson, Edwards, Rutimeyer, Nissen, Greene, Iez, etc. l'ont confirmée par leurs recherches.

Voici un exposé succinct des cas que nous avons pu relever dans la littérature.

	Cas observés par les auteurs	
	R	O
Maladies du cœur	37	35
Maladies chroniques du système nerveux	2	64
— apyrétiques du tube digestif		47
— du foie	2	23
— des organes génito-urinaires. .	7	89
Néoplasmes divers.	3	24

Manifestations diverses de la syphilis	1	114
Intoxications diverses (plomb, alcool, etc.) . . .	1	16
Maladies de peau (urticaire, eczéma, psoriasis) . .		8
Maladies chroniques de l'appareil respiratoire . .		14
Anémie.		29
Rachitisme		14
Tuberculose osseuse, articulaire, ganglionnaire. .	2	17
Maladies chirurgicales diverses		148

Nous ferons seulement remarquer que, parmi ces malades, se trouvaient :

11 périty phlites et appendicites ;

6 cas de catarrhe gastrique apyrétique ;

15 cas d'ulcère rond de l'estomac ;

3 cas de dysentérie chronique ;

1 cas d'ulcère ;

7 cas de constipation chronique;

et qu'aucun de ces malades ne présenta de diazoréaction.

Sur 56 néphrites chroniques, 7 seulement présentèrent la diazoréaction, et peut-être encore doit-elle être attribuée à une complication.

Enfin nous notons son absence au cours de la syphilis, de l'anémie et du rachitisme.

Parmi les maladies apyrétiques qui peuvent présenter la diazoréaction, seules les formes apyrétiques de la tuberculose méritent, vu la grande importance que peut avoir la diazoréaction pour leur diagnostic, d'arrêter notre attention. Mais nous préférons en renvoyer l'étude à la fin de ce travail où nous consacrerons un chapitre spécial à la tuberculose et à ses diverses manifestations.

2e Catégorie : Maladies fébriles. — On peut diviser les maladies

fébriles suivant leur manière de se comporter vis-à-vis de la diazoréaction en trois groupes :

1er *Groupe* : maladies où la diazoréaction est constante ou presque constante.

2e *Groupe* : maladies où la diazoréaction est tantôt présente, tantôt absente.

3e *Groupe* : maladies où la diazoréaction est toujours ou presque toujours absente.

1er Groupe : *maladies où la diazoréaction est constante ou presque constante.*

	Cas observés par les auteurs, R	O	par nous. R	O
Fièvre typhoïde en pleine évolution. . . .	520	16	14	
Rougeole.	59	6	16	4
Typhus exanthématique	15	0	1	
Tuberculose miliaire aiguë.	56	0	1	
Pyémies et fièvres puerpérales	22	1		

R indique réaction positive R_μ R_1 R^2 R^3.

O indique réaction négative.

2e Groupe : *Maladies où la diazoréaction est tantôt présente, tantôt absente.*

	Cas observés par les auteurs, R	O	par nous. R	O
Phtisie pulmonaire	275	117	20	24
Méningite tuberculeuse	13	7		2
Péritonite chronique	8	1		
Pleurésie exsudative	7	11		1
Erysipèle.	8	9		
Pneumonie fibrineuse	68	170	2	1
Scarlatine	5	17	12	14
Diphtérie.	5	34		5
Fluxion de poitrine, pleuro-pneumonie . .	11	13		2

3e Groupe : *Maladies où la diazoréaction est toujours ou presque toujours absente.*

	Cas observés par les auteurs, R	O	par nous. R	O
Rhumatisme polyarticulaire aigu		45	1	4
Embarras gastrique fébrile		57		
Angine folliculeuse simple		31		10
Bronchite catarrhale		45		2
Pleurésie sèche		11		1
Pneumonie catarrhale et broncho-pneumonie.		49		1
Varicelle	4	14		
Malaria	1	18		
Coqueluche		24		

Maladies qui ne peuvent pas être classées à cause du nombre insuffisant de cas observés :

	Cas observés par les auteurs, R	O	par nous. R	O
Tuberculose intestinale		1		
Tuberculose ganglionnaire généralisée chronique			3	
Influenza		6		1
Hépatite suppurée	1			
Endocardite ulcéreuse	1	1		
Leucémie	3			
Choléra infantile		2		
Laryngite	2	7		
Bronchite putride		6		
Gangrène pulmonaire		3		
Entérite fébrile (Edwards)	6	13		
Tétanos		2		

	Cas observés par les auteurs, R	O	par nous. R	O
Varicelle	4	14		5
Polyarthrite suppurée		1		
Méningite suppurée		4		
Méningite cérébro-spinale		5		
Ostéomyélite aiguë		1		
Rubéole		1		1
Tétanie				1
Laryngite striduleuse				2
Angine aphteuse				1
Oreillons				3
Mastoïdite				1
Typhlite				1

Cet aperçu général de la diazoréaction en clinique est encore bien incomplet et subira encore bien des modifications, mais on peut déjà entrevoir dans une certaine mesure l'utilité de cette réaction pour le diagnostic d'un grand nombre de maladies. Ainsi son absence par exemple, dans les urines d'un malade, permettra d'éliminer les maladies du premier groupe d'une façon presqu'absolue, mais seulement si, bien entendu, on s'est placé dans les conditions de sincérité voulues qui seront exposées en détail pour chaque cas particulier.

Inversement sa présence devra faire renoncer à porter le diagnostic d'une des maladies du 3e groupe.

Enfin il n'est pas jusqu'aux maladies du deuxième groupe qui ne puissent suivant la présence ou l'absence de la diazoréaction être différenciées des maladies du 3e ou du 1er groupe.

Que la clinique puisse le plus souvent se passer d'un signe objectif fourni par les urines, c'est indubitable, mais il n'en est

pas moins vrai aussi que dans les cas douteux, une réaction si précise, faite *in vitro*, soit d'une grande utilité.

C. — Diazoréaction au cours de quelques maladies spéciales.

1° Diazoréaction dans la fièvre typhoïde.

I. — **Description.** — C'est dans la fièvre typhoïde que la diazoréaction atteint son maximum de fréquence, d'intensité, de durée, et les auteurs ont bien compris que c'était là qu'ils devaient l'étudier avec le plus de soin pour arriver à des résultats pratiques.

Mais avant de reprendre cette étude je désire indiquer quelle est l'idée qui, me semble-t-il, doit toujours être présente à l'esprit du lecteur au cours de ce travail.

Jez le premier a établi expérimentalement que les urines des typhiques présentant la diazoréaction, contenaient une ou plusieurs substances toxiques particulières, de nature et d'origine encore indéterminées auxquelles la souris blanche est particulièrement sensible, et ne se retrouvant pas dans les urines négatives au point de vue diazoïque. En nous basant sur ce fait expérimental, nous nous croyons en droit de considérer la diazoréaction comme permettant de constater par un signe objectif toujours facile à rechercher et à observer la présence dans les urines de substances toxiques ayant circulé dans l'économie au cours de la fièvre typhoïde par exemple et éliminées peu à peu par les reins. Deux conditions fondamentales domineront ainsi la diazoréaction : la première sera la formation dans l'économie des substances causales, la deuxième qui dépend étroi-

tement de la première, sera leur élimination au niveau des reins. Si la deuxième condition vient à manquer, la diazoréaction fera défaut mais l'état clinique du malade indiquera la présence des substances toxiques dans le sang. Si au contraire c'est la première des conditions qui fait défaut l'état du malade sera satisfaisant, ce qui permettra de se rendre compte que l'absence de la diazoréaction n'est pas due à l'insuffisance rénale.

Ces considérations ne sauraient se rapporter seulement à la fièvre typhoïde mais nous semblent avoir une portée générale, qui domine toute l'histoire de la diazoréaction en clinique.

a) Fréquence. — La diazoréaction est presque constante dans la fièvre typhoïde. En additionnant les cas signalés par les différents observateurs, j'ai pu en réunir 536, parmi lesquels 16 seulement n'avaient jamais présenté la diazoréaction. Ces derniers étaient en général très légers et comme le séro-diagnostic de Widal n'était pas encore connu, peut-être quelques erreurs ont-elles pu se glisser dans leur appréciation. Quoi qu'il en soit même en admettant ce chiffre, nous voyons la réaction être présente dans 97 p. 0/0 des cas. Aussi dans la pratique peut-on la considérer comme constante.

b) Début. — Il est assez difficile de préciser la date d'apparition de la réaction, car le plus souvent les typhiques n'entrent à l'hôpital qu'au bout de quelques jours de maladie. Cependant Ehrlich a vu la réaction apparaître très nettement déjà le 3e jour de la fièvre, le 4e, 5e, 6e jour, dans quelques cas seulement au commencement du 2e septenaire. Mais pratiquement on peut considérer la date d'apparition comme comprise ordinairement entre le 2e jour au soir au plus tôt et le 6e jour au plus tard (Ehrlich). — Spiethoff cite un cas de fièvre typhoïde très grave

(obs. n° 10 de Spiethoff), où la réaction fut déjà trouvée intense le 1er jour de la maladie ; la fièvre dépassait déjà 39°.La réaction fut constante et très intense jusqu'à la mort qui eut lieu le 7e jour.

c) Intensité. — C'est au cours de la fièvre typhoïde que la diazoréaction est susceptible d'atteindre sa plus haute intensité.

Dans deux cas chez des enfants je l'ai vue même donner pendant deux jours une fois le 8e et le 9e jour (observ. n° 1), une autre fois le 9e et le 10e jour (observ. n° 2), une belle teinte rouge vin de Bordeaux, R^3, que je n'ai rencontrée dans aucune autre affection et que je considère pour cette raison comme pathognomonique de la fièvre typhoïde. Mais ordinairement la teinte rouge reste dans les teintes carmin ou pourpre. Suivant Ehrlich les colorations les plus intenses seraient surtout remarquées chez les femmes.

d) Marche, durée, terminaison. — La réaction est continue, progressive, augmente peu à peu d'intensité en passant du rouge orange au vermillon, au carmin et au pourpre, atteint son plus haut développement durant la deuxième semaine puis décroît progressivement et, dans les cas de moyenne intensité, disparaît en général durant la 3e semaine, c'est-à-dire que l'urine prend, comme l'urine normale, une teinte jaune-brun plus ou moins foncée. Sa disparition coïncide habituellement avec la descente de la courbe thermique, mais quelquefois elle la précède ce qui permet de pronostiquer la défervescence,d'autres fois elle persiste pendant encore quelques jours après la chute de la température. Habituellement l'intensité de la coloration augmente peu à peu, atteint son maximum vers l'apogée de la maladie puis diminue progressivement sans interruption ni secousses.

Mais ce n'est pas toujours le cas, il est alors probable que les reins fonctionnent irrégulièrement et Ehrlich a signalé l'arrêt brusque de la réaction comme un signe peu favorable. Mais cette disparition brusque est rare.

Dans les cas légers, la diazoréaction ne se produit que pendant un court laps de temps, quelquefois pendant 1, 2, 3 jours seulement. Aussi est-il nécessaire pour ne pas risquer de méconnaître sa présence d'examiner les urines des malades tous les jours. L'observation n° 10 en serait une preuve. C'est aussi la raison pour laquelle un examen négatif *unique* fait à quelque moment que ce soit, ne saurait avoir une grande importance et l'on doit réserver son jugement : c'est surtout le cas lorsqu'on examine le malade pendant la 3e semaine. Enfin pendant la 4e semaine, l'absence de la réaction devient la règle, à moins d'une recrudescence ou d'une rechute.

II. — **Manière de se comporter de la diazoréaction au cours d'une recrudescence, d'une rechute, d'une récidive.** — Une augmentation d'intensité de la réaction, alors qu'elle était en décroissance, est l'indice d'une recrudescence de la fièvre typhoïde et d'un retour offensif de l'infection (obs. n° 1).

Lorsque la réaction réapparaît après avoir complètement cessé, on a affaire à une rechute comme l'indique l'observation n° 12 du tableau et la coloration du liquide est souvent alors très foncée.

Les récidives de la fièvre typhoïde présentent également la diazoréaction ainsi qu'en témoigne l'observation n° 8 : la petite malade avait déjà eu la fièvre typhoïde à l'âge de 4 ans. Dans ces trois cas la réaction augmente progressivement et

atteint rapidement son maximum, souvent très élevé, puis redescend progressivement.

Iez rapporte que dans trois cas légers en apparence où la réaction ne fut vue que pendant deux jours, il y eut rechute après une période apyrétique d'une semaine ; j'en ai observé un cas semblable (v. obs. n° 10).

III. — **Rapports de la diazoréaction avec la fièvre et les taches rosées lenticulaires.**— La diazoréaction n'est pas, comme on pourrait le croire à première vue, une manifestation urinaire de l'état de fièvre et la preuve en est qu'il peut y avoir fièvre sans qu'il y ait diazoréaction, et qu'inversement il peut y avoir diazoréaction avec une température normale. Mais ce dernier point serait difficile à établir si nous n'avions que des observations de fièvre typhoïde. En effet au cours de cette maladie, on constate que d'une manière générale l'apparition et la disparition de la diazoréaction coïncident avec les ascensions et les chutes de la courbe thermique. Mais ces deux phénomènes ne se superposent pas si bien, qu'on ne puisse observer souvent une avance ou un retard de l'un de ces phénomènes sur l'autre. Nous avons ainsi souvent pu prédire la chute de la température d'après la diminution d'intensité ou la cessation de la diazoréaction. Mais l'inverse est également vrai, et c'est alors la chute de la température qui a fait prévoir la fin de la réaction. Si les deux symptômes se superposaient exactement l'utilité de l'un d'eux serait discutable et au choix celui qui est déjà très bien connu serait sans doute préféré. Mais il n'en est rien ; la courbe thermique et la diazoréaction bien loin de s'exclure l'une l'autre, se prêtent au contraire un appui mutuel, leur signification n'étant pas identique mais semblable. Elles paraissent être toutes deux

les effets d'une même cause. La courbe thermique révèlerait l'action d'une substance toxique sur les centres nerveux, la diazoréaction permettrait de la déceler dans les urines.

Mais toutes les causes de fièvre ne sont pas causes de diazoréaction, même au cours de la fièvre typhoïde et c'est alors que l'examen des urines vient compléter et éclairer les indications fournies par la courbe thermique. Par exemple étudions la feuille de température de Paul Delmas couché au n° 12 de la salle Bouchut à l'Hôpital de la rue de Sèvres (obs. n° 1). Ce petit malade présente durant les premiers jours le tableau classique d'une fièvre typhoïde de moyenne intensité, la température n'est même pas très élevée. Mais au lieu de tomber au début du 3e septénaire, comme on était en droit de s'y attendre, elle persiste en se maintenant autour de 39°. La diazoréaction par contre après avoir été très marquée les 9e et 10e jours est descendue progressivement et a disparu le 15e jour. D'où vient cette divergence entre le tracé anormal de la courbe thermique et la décroissance normale de la diazoréaction. La cause en fut trouvée lorsque l'on constata deux abcès aux fesses. Ainsi tandis que la courbe thermique se maintenait élevée, la diazoréaction disparaissait : la 1re se laissait influencer par l'entrée en jeu d'une complication par infection secondaire ; la seconde suivait le sort de l'infection éberthienne, diminuait et disparaissait avec elle.

Les renseignements fournis viennent ainsi se compléter de la façon la plus heureuse. Mais ce n'est pas tout. Les abcès une fois reconnus sont incisés et pansés soigneusement. On s'attend alors à voir la courbe thermique tomber. Il n'en est rien, bien au contraire, elle augmente de nouveau au bout de 3 jours en suivant une ligne ascensionnelle, en échelon, pendant 4 jours

jusqu'à 39° 6, la plus haute température atteinte depuis le commencement de la maladie. Puis surviennent quelques oscillations, dont l'une monte jusqu'à 40°, puis irrégulièrement elle redescend peu à peu jusqu'à 37°. L'enfant a-t-il fait d'autres abcès ? On n'en constate pas. A-t-il fait une recrudescence de fièvre typhoïde ? L'examen attentif de l'abdomen permet de constater deux taches rosées de fraîche date. Mais malgré leur grande importance un doute resterait dans l'esprit, si l'on avait les résultats fournis par la diazoréaction. Celle-ci est restée indifférente aux abcès et ne donnait pendant leur formation qu'une teinte jaune foncé. Mais 4 jours après leur ouverture, la coloration du liquide devient d'abord orangé, puis orangé rouge, enfin rouge carmin intense (R. 3). Puis elle décroît peu à peu, pour reprendre les teintes jaunes lorsque la fièvre a cessé. Nous posons le diagnostic de recrudescence de l'infection éberthienne sur les deux signes, de taches rosées nouvelles et de diazoréaction de nouveau positive.

IV. — **Valeur de la diazoréaction pour le diagnostic de la fièvre typhoïde.** — La constance presqu'absolue de la diazoréaction, son apparition dans la première semaine en général, son augmentation graduelle d'intensité, sa diminution progressive et enfin sa disparition dans le cours de la troisième semaine lorsque la fièvre typhoïde est de moyenne intensité, tels sont les caractères qui en font un élément important du diagnostic positif de la maladie. Mais à elle seule la diazoréaction serait insuffisante ; elle doit toujours être placée dans le cadre morbide et rapprochée des autres symptômes, de la courbe thermique, et surtout être recherchée méthodiquement tous les jours. Elle apporte ainsi ses indications particulières et vient complé-

ter le tableau symptomatique. Autant il serait hasardeux de faire un diagnostic de fièvre typhoïde sur l'examen seul de l'urine, autant il serait injuste de refuser à un signe presque constant toute valeur diagnostique, sous le prétexte qu'il n'est pas pathognomonique.

a) Diagnostic négatif. — Si l'on se trouve en présence d'une affection simulant une fièvre typhoïde et si à la fin de la première semaine et au commencement de la deuxième les urines examinées pendant quelques jours de suite ne donnent pas la diazoréaction, on peut affirmer qu'on n'a pas affaire à une fièvre typhoïde.

C'est ainsi qu'Ehrlich a pu dix à douze fois écarter le diagnostic de fièvre typhoïde parce que la diazoréaction était absente : deux fois il s'agissait de pyémies de cause cachée, les autres fois de différentes sortes de méningites (méningites cérébro-spinales, tuberculeuses, épidémiques, méningites après otite). Il est donc très utile que la réaction manque d'habitude dans la méningite et c'est le cas surtout lorsqu'il n'y a aucun signe de tuberculose pulmonaire.

Edwards rapporte qu'il observa un cas de périty phlite qui simulait la fièvre typhoïde à tel point qu'il y avait même une « éruption de taches rosées papulaires presque lenticulaires ». Mais la diazoréaction était absente ce qui lui fit porter le diagnostic de périty phlite, confirmé par l'opération.

b) Diagnostic positif. — Lorsqu'on se trouve en présence d'une affection simulant une fièvre typhoïde si, en examinant les urines, on obtient une diazoréaction positive, on a le droit d'écarter les maladies du 3e groupe, en particulier l'embarras gastrique fébrile et le rhumatisme articulaire aigu, mais on doit considérer très attentivement les autres symptômes car c'est à

eux qu'il appartiendra de décider si on a affaire à une fièvre typhoïde, à une tuberculose miliaire aiguë ou à une autre affection du 1er ou du 2e groupe.

C'est ainsi qu'Edwards rapporte un cas de fièvre typhoïde qui fut pris pour un cas de manie aiguë par un aliéniste. Le seul symptôme de fièvre typhoïde fut la présence de la réaction d'Ehrlich.

c) Séro-diagnostic et diazoréaction. — L'importance de la diazoréaction pour le diagnostic de la fièvre typhoïde ne saurait être comparée en aucune manière à celle du séro-diagnostic. La diazoréaction en effet est un moyen d'investigation clinique général pouvant servir dans un grand nombre d'affections, comme nous le montrerons par la suite, mais qui précisément à cause de cela ne peut prétendre à la simplicité et à la signification précise d'un signe qui, comme la réaction agglutinante, est pathognomonique de l'infection éberthienne ou peu s'en faut. La diazoréaction apparaissant en moyenne du 2e jour au soir au 6e jour (Ehrlich), sera souvent plus précoce que la réaction agglutinante, mais l'inverse pourra également avoir lieu. Il ne nous a pas paru qu'il y ait un rapport direct quelconque entre la propriété agglutinante du sérum et la diazoréaction. Ce point demanderait à être étudié avec soin, ce que nous n'avons pas pu faire. Mais ce sera dans les cas de séro-diagnostic retardé ou absent comme on en a signalé des exemples assez nombreux ces derniers temps (1), et comme nous en avons observé nous-même deux cas (observ. n° 4 et n° 5), que la diazoréaction pourra rendre de grands services pour le diagnostic en venant s'ajou-

(1) Galliot, *Technique de l'épreuve de Widal et la séro-réaction retardée*, th. de Paris, 1898.

ter aux autres symptômes. Enfin, la diazoréaction est à la portée de tous, même du médecin pratiquant dans les campagnes les plus reculées. Ce n'est pas le cas pour le séro-diagnostic.

d) Diagnostic des complications. — L'évolution anormale de la diazoréaction au cours de la fièvre typhoïde, doit faire craindre l'entrée en jeu d'une complication.

C'est ainsi qu'Ehrlich admet qu'une pneumonie survenant au cours de la dothiénentérie peut faire disparaître la réaction.

V. — **Valeur de la diazoréaction pour le pronostic de la fièvre typhoïde.** — L'intensité et la durée de la réaction sont en général proportionnées à la gravité du cas. La diazoréaction donne ainsi, lorsque les reins fonctionnent normalement, la mesure de l'intensité de la fièvre typhoïde et permet de connaître si l'infection éberthienne augmente, reste stationnaire, diminue ou cesse.

Vu la superposition assez exacte de la diazoréaction et de la courbe thermique on peut penser que les substances toxiques sont éliminées très rapidement, mais après avoir eu le temps toutefois d'impressionner le système nerveux.

Ehrlich cependant signale quelques cas où la diazoréaction n'a atteint son maximum que dans la période de décroissance de la fièvre typhoïde, ce qu'il attribue à une élimination retardée par un fonctionnement défectueux des reins.

La réaction apporte ainsi un précieux élément d'appréciation pour le pronostic, mais là encore elle ne doit pas être considérée isolément des autres signes, mais conjointement avec eux.

2° La diazoréaction dans les autres maladies du 1er groupe.

Diazoréaction dans le typhus exanthématique. — Les auteurs sont d'accord pour reconnaître que la diazoréaction est constante dans le typhus exanthématique : Spiethoff en signale deux cas. L'un fut observé pour la 1re fois le 13e jour et présenta une forte diazoréaction qui persista pendant quatre jours mais en diminuant graduellement puis disparut complètement. L'autre fut examiné le 11e jour, il présenta une réaction moyenne qui augmenta progressivement pendant deux jours, se maintint alors à un haut degré d'intensité pendant 6 jours puis disparut. Lapchine observe 12 cas de typhus exanthématiques et constate que la diazoréaction y est toujours constante du début à la fin.

Diazoréaction dans la rougeole. — Les auteurs sont d'accord pour reconnaître que la diazoréaction est presque constante dans la rougeole. En effet nous en avons recueilli 80 cas dans la littérature médicale, dont 5 seulement n'avaient pas présenté la diazoréaction. Brecht la trouve dans les 2 cas de rougeole qu'il observe ; Fischer de même dans les 9 cas étudiés ; Goldschmidt sur 10 cas en trouve 8 avec la diazoréaction, les deux autres étaient très légers et ne présentèrent jamais plus de 38°5 de température. Brewing constate sa présence dans deux cas et son absence dans deux également.

Nissen étudie 36 cas de rougeole et constate dans 35 la diazoréaction. Le seul cas où elle ne fut pas trouvée était un cas très léger de récidive avec néphrite. D'où il conclut que la diazoréaction est très importante pour le diagnostic entre la rougeole d'une part et d'autre part la rubéole et la miliaire où elle n'apparaît jamais.

Greene : 1 cas de rougeole, 1 cas positif.

Kissiel trouve la diazoréaction 4 fois sur 6 cas observés.

Umikoff : 11 fois sur 11 cas. Dans deux cas où le diagnostic de la rougeole était encore impossible la présence de la réaction y fit penser. Le diagnostic se confirma.

Quant à nous, nous avons recherché la diazoréaction chez 20 rougeoleux, dont 10 ont été examinés tous les jours, et 10 seulement une fois ou deux.

Chez les dix premiers j'ai vu la réaction être présente 9 fois.

Une seule fois elle manqua, mais le malade ne fut examiné pour la 1re fois que le 4e jour de l'éruption et ne présentait qu'une fièvre très modérée puisqu'elle ne dépassa pas 38°1. Dans les 10 autres cas elle manqua 3 fois.

L'examen de ces 4 cas négatifs a donc été trop incomplet pour qu'on puisse en tirer une conclusion quelconque.

En considérant le tableau ci-joint des 10 cas qui ont été étudiés méthodiquement, on voit que la diazoréaction apparaît en général non pas avec la fièvre mais avec l'éruption, qu'elle atteint son maximum d'intensité le 2e et le 3e jour de l'éruption, puis disparaît ensuite progressivement en quelques jours lorsque la rougeole évolue normalement vers la guérison, persiste plus ou moins longtemps, en s'affaiblissant et en devenant irrégulière s'il survient une complication comme une broncho-pneumonie ou des signes de tuberculose pulmonaire (obs. n° 8 et n° 9).

Enfin elle a atteint son maximum d'intensité dans l'observation n° 10 d'une rougeole grave compliquée de diphtérie buccale puis pharyngée.

La diazoréaction et la fièvre puerpérale. — Nous avons recherché la diazoréaction dans un certain nombre de fièvres puer-

pérales peu graves, sans la rencontrer. Ces résultats sont en contradiction avec ceux de Brewing qui trouve 11 fois la réaction dans onze cas de fièvres puerpérales et de pyémies.

Rutimyer. . . .	2 cas	deux fois la réaction
Edwards. . . .	3 cas	trois fois la réaction
Greene	4 cas	trois fois la réaction
Iez.	3 cas	trois fois la réaction

Ces auteurs sont donc d'accord pour reconnaître que la diazoréaction est presque constante dans la pyémie et la fièvre puerpérale. Il est probable que les cas observés par eux étaient très graves. Il est possible aussi que mes examens n'ayant pas été faits assez méthodiquement aient laissé passer la diazoréaction sans la voir.

Brewing est en effet très affirmatif : « La réaction apparaît très facilement dans les infections puerpérales, ce qu'on peut expliquer par la grande faculté de résorption de la muqueuse utérine. Elle survient habituellement en même temps que la fièvre à laquelle on peut comparer sa valeur séméiologique, mais parfois avant.

Il serait désirable de la rechercher avec soin pendant les couches et de pratiquer une désinfection intra-utérine soignée dès qu'elle apparaît. Le pronostic n'en est pas assombri. »

3° La diazoréaction dans les maladies du 2e groupe.

Nous avons énuméré au commencement de la partie clinique de ce travail, quelles étaient les affections que l'on devait faire rentrer dans ce groupe. Leur étude détaillée présenterait le plus grand intérêt, car elle permettrait peut-être de découvrir les conditions d'apparition et de disparition, de présence et d'absence de la diazoréaction et d'en tirer des conclusions cliniques

importantes ; ce travail reste à faire pour le plus grand nombre de ces maladies. Toutefois des monographies importantes ont déjà paru sur la diazoréaction au cours de la phtisie pulmonaire, de la méningite tuberculeuse et de la pneumonie fibrineuse.

Nous étudierons la phtisie pulmonaire et la méningite tuberculeuse dans un chapitre où nous réunirons tout ce que l'on sait aujourd'hui sur la diazoréaction au cours de l'infection par le bacille de Koch.

La diazoréaction et la pneumonie fibrineuse. — Ehrlich signale la diazoréaction dans trois cas de pneumonie sur vingt cas observés.

Fischer observe quarante-huit cas de pneumonies, dont 9 présentèrent la diazoréaction ; quatre de ces malades moururent ; ces pneumonies étaient nettement infectieuses, revêtant tantôt la forme bilieuse, tantôt la forme asthénique ou bien présentaient d'autres complications tandis que sur les 39 autres cas observés et qui ne présentèrent pas la diazoréaction, quatre seulement se terminèrent par la mort.

Fischer conclut donc que la réaction manque dans la forme fibrineuse simple, sans que la durée ou l'intensité de la fièvre ne jouent aucun rôle tandis qu'elle apparaît dans la pneumonie asthénique et qu'elle est ainsi d'un très fâcheux pronostic.

Brecht arrive à des résultats analogues. Il étudie 20 cas de pneumonie.

Dans 9 pneumonies simples, il trouve : R = O ; deux furent mortelles.

Dans 4 pneumonies avec délire, il trouve : R = O ; deux furent mortelles par intervention de méningite et de délire alcoolique.

Dans 3 pneumonies avec délire : R_μ.

Dans 4 pneumonies avec délire : R^1 et R^2.

Sur les 7 cas où la réaction fut présente, 4 se terminèrent par la mort.

Si bien que Brecht arrive aux chiffres suivants en combinant ses observations à celles de Fischer.

39 pneumonies sans délire sans R : mortalité 10 0/0.

13 — avec délire sans R : mortalité 30 0/0.

16 — avec délire avec R : mortalité 50 0/0.

Donc la présence de la réaction a été d'un très mauvais pronostic, la moitié des malades moururent, les autres furent très gravement atteints.

Mais tous les auteurs ne sont pas aussi affirmatifs :

Georgiewsky sur 9 pneumonies observées ne trouve la réaction que dans un cas où la défervescence se fit le 11e jour et fut suivie de la guérison.

Taylor ne la rencontre pas dans plusieurs cas observés.

Rutimeyer constate sa présence dans 5 cas dont un mortel, sur 10 observés.

Personnellement je l'ai rencontrée deux fois dans deux cas de pneumonie franche aiguë qui se terminèrent aussi par la guérison.

Mais avant de clore ce chapitre nous ne pouvons passer sous silence une autre réaction colorante, signalée par Ehrlich et fournie par le même réactif. Elle consiste en une belle coloration jaune d'œuf, se communiquant à l'urine, que prend le mélange à parties égales de l'urine et du réactif d'Ehrlich, avant que l'on ajoute de l'ammoniaque. C'est pour cette raison qu'Ehrlich lui a donné le nom de réaction jaune d'œuf primaire. L'écume peut même dans les cas intenses prendre une coloration jaune safran. Lorsqu'on ajoute de l'ammoniaque la coloration pâlit et le liquide devient blanc jaunâtre clair.

Oppenheim étudie cette réaction nouvelle au cours de 28 pneumonies. Il la trouve constante au moment de la crise et en indique toute la valeur pour le pronostic. Rutimeyer la trouve quatre fois sur dix.

Ehrlich attribue cette coloration jaune d'œuf à des dérivés de l'urobiline, qui se formeraient dans les poumons grâce à leurs propriétés réductrices.

Cette réaction permet souvent d'annoncer la défervescence, puisqu'elle survient souvent non constamment à l'approche de la crise, soit un ou deux jours avant, soit pendant la crise, pour durer quelques jours.

Diazoréaction dans la scarlatine, l'érysipèle, la diphtérie. — *a*) Scarlatine. — Les auteurs sont d'accord pour reconnaître que la diazoréaction est assez fréquente dans la scarlatine. Ehrlich la signale le premier, puis Brewing la trouve trois fois chez six malades observés. Nissen enfin, la recherche chez 23 malades, mais pendant les deux premiers jours de l'exanthème seulement. Il la rencontre 8 fois le premier jour et 3 fois le deuxième. L'absence de la réaction le premier ou le deuxième jour de l'éruption peut, dans le cas où l'on hésite entre la rougeole et la scarlatine, faire pencher vers le diagnostic de scarlatine.

Nous avons entrepris dans le service spécial de l'hôpital des Enfants-Malades une série de recherches dans le but de déterminer les dates d'apparition et de disparition de la diazoréaction chez les scarlatineux.

Nous avons observé ainsi 29 malades et avons pratiqué environ 170 examens d'urine. Trois malades n'ont été observés qu'au moment de la convalescence et ne présentèrent jamais la réaction. Parmi les autres :

Quatorze ne présentèrent jamais la réaction.

Douze la présentèrent, souvent faible, parfois assez prononcée, jamais pendant longtemps.

Il nous est permis de conclure de ces observations que la diazoréaction n'est pas constante dans la scarlatine, qu'elle ne se présente guère que dans la moitié des cas et qu'elle est alors généralement peu marquée et de courte durée.

Nissen pense que cette manière de se comporter de la diazoréaction est probablement en rapport avec les lésions rénales légères si fréquentes au début même de la scarlatine et qui rendent le filtre peu perméable. Il rappelle à ce propos qu'il observa un cas de néphrite morbilleuse grave où la réaction fut absente, et que ce fut le seul cas de rougeole où il n'eut pas de diazoréaction.

b) Erysipèle. — La diazoréaction est assez fréquente dans l'érysipèle et semble dépendre de la gravité de la maladie. Ehrlich la rencontre chez quatre malades, tandis que chez trois autres il la recherche en vain. Brewing la trouve chez quatre malades également sur huit observés.— Greene ne parvient pas à la constater dans deux cas. — Nous l'avons également recherchée dans deux cas légers sans la rencontrer. Tandis qu'Umikoff dans son importante communication sur la diazoréaction chez le nourrisson constate que sur 7 cas d'érysipèles graves puisque 4 des enfants moururent, la réaction est présente pendant presque tout le cours de la maladie et d'une manière intense, et que plus elle est prononcée plus le pronostic est fâcheux. Il oppose la fréquence de la diazoréaction dans l'érysipèle à sa rareté dans la varicelle et rapporte les observations de cinq malades érysipélateux qui furent atteints de varicelle : tandis que la réaction apparaissait à chaque poussée d'érysipèle et était d'autant plus

fréquente et prononcée que le processus morbide était plus accentué, elle disparaissait lorsque survenait la varicelle.

c) Diphtérie. — Les auteurs sont d'accord pour constater que la diazoréaction est peu fréquente au cours de la diphtérie.

Ehrlich ne la rencontre qu'une fois sur 9 cas.

Escherich la rencontre deux fois sur 4 cas.

Brewing ne la rencontre pas chez six malades.

Feer une fois sur 12 cas.

Nissen une fois sur 5 cas.

Greene ne la rencontre pas chez trois malades.

Nous ne l'avons pas non plus rencontrée chez cinq malades.

Umikoff chez le nourrisson, ne la rencontre que trois fois sur 25 cas, si on en excepte trois malades qui moururent et qui présentaient la diazoréaction pendant les derniers jours. Mais parmi les autres cas il y eut des diphtéries très graves qui ne présentèrent pas la diazoréaction. Il conclut donc que la diphtérie comme la varicelle ne favorise pas l'apparition de la diazoréaction.

4° Absence de la diazoréaction dans les maladies du 3e groupe.

Le lecteur voudra bien se reporter au tableau que nous avons établi en tête de cette partie clinique. Nous nous contenterons de faire observer, que les auteurs ont recherché avec beaucoup de soin la diazoréaction dans les embarras gastriques fébriles sans jamais la rencontrer. C'est un point d'une importance capitale, pour le diagnostic différentiel de la fièvre typhoïde.

La fièvre malarienne se trouve dans le même groupe, peut être y aura-t-il là encore un procédé de diagnostic précieux entre la fièvre typho-malarienne et la fièvre typhoïde. C'est ce

qu'il serait très important d'étudier dans les contrées où règne la première de ces deux maladies.

Enfin Feer a recherché la diazoréaction dans plusieurs cas de gastro-entérite fébrile des enfants, sans jamais la rencontrer. Là encore, elle semble donc avoir un réel intérêt pour le diagnostic d'avec la fièvre typhoïde.

5° La diazoréaction et la tuberculose.

Les malades atteints de tuberculose se comportent différemment vis-à-vis de la diazoréaction. Les uns ne la présentent presque jamais, d'autres assez souvent, d'autres enfin d'une façon presque constante.

Tout d'abord cette grande diversité dans son mode d'apparition, parut inextricable, mais les auteurs ne se laissèrent cependant pas décourager par ces difficultés, un grand nombre de travaux parurent sur cette question et peu à peu la lumière se fit jour.

Aujourd'hui les résultats obtenus sont déjà assez importants pour que l'on puisse dégager dans les grands traits les conditions qui déterminent l'apparition ou l'absence de la diazoréaction chez les malades en puissance de tuberculose. Il nous a semblé qu'il était utile de placer l'étude de cette question à la fin de ce travail car l'on ne saurait en effet assigner une place unique à l'infection par le bacille de Koch, dans les trois groupes de maladies que nous avons établis au commencement. Bien au contraire les malades atteints de tuberculose peuvent appartenir à l'un ou à l'autre des 3 groupes suivant la forme de tuberculose qui existe ou prédomine en eux. Bien plus le même malade peut passer d'un groupe à l'autre si son état ne reste pas stationnaire mais évolue soit en bien vers la guérison, soit en mal vers la mort.

Passons tout d'abord en revue les différents travaux qui ont paru sur ce point spécial, puis nous indiquerons brièvement les détails observés par nous-même.

Ehrlich le premier étudie la diazoréaction dans la phtisie pulmonaire Il montre que lorsque la maladie est rapidement mortelle, la réaction apparaît pendant tout le cours de la maladie, tandis qu'elle disparaît lorsque le processus inflammatoire subit des arrêts, pour réapparaître à chaque poussée nouvelle. Ces alternatives de présence et d'absence correspondent donc à celles du processus inflammatoire. Le pronostic est ainsi étroitement lié à la fréquence et à la durée de la diazoréaction.

Il fait remarquer ensuite que souvent dans la tuberculose la réaction ne coïncide pas avec les élévations de la courbe thermique, contrairement à ce qui se passe dans la plupart des autres maladies, ce qui le conduit à cette importante conclusion, à savoir que l'on est autorisé à admettre avec une très grande vraisemblance la présence de la tuberculose lorsque l'on constate « *pendant longtemps* une réaction caractéristique *sans fièvre* ». Il estime que la réaction est due à la résorption de produits toxiques au niveau des foyers tuberculeux.

Bientôt un grand nombre de travaux parurent sur le même sujet.

Brecht examine neuf cas de phtisie pulmonaire et trouve toujours la diazoréaction.

Lœwinson fait plus de 750 examens d'urine chez 48 phtisiques et insiste sur le mauvais pronostic à tirer de la présence continue de la réaction pendant longtemps, surtout si elle vient à disparaître subitement, l'état général du malade restant très bas. Cette disparition arrive souvent avant l'agonie.

Grundies observe 64 phtisiques chaque jour pendant deux mois. Plus la réaction est forte et persistante, plus le pronostic doit être réservé, car elle indique une destruction rapide du poumon. Lorsque la réaction manque, la tuberculose est légère ou subit un temps d'arrêt.

Escherich est moins affirmatif que les auteurs précédents quant à l'importance de la diazoréaction pour le diagnostic de la phtisie, mais il reconnaît sa grande valeur pour le pronostic.

Georgiewsky estime que la réaction n'est en relation ni avec a fièvre, ni avec la quantité de bacilles des crachats Elle lui semble apparaître arbitrairement.

Goldschmidt, Brewing arrivent aux mêmes conclusions.

Cnopf fait plus de 1180 examens d'urine chez un grand nombre de phtisiques et démontre que l'âge, la nature des aliments, l'état de transparence ou de trouble des urines, la diarrhée, les sueurs, l'apparence extérieure du corps, la fièvre, n'ont aucune influence marquée sur la diazoréaction, tandis qu'elle est généralement plus intense et plus marquée dans les urines de l'après-midi que dans celles de la nuit ou du matin, qu'elle paraît augmenter et diminuer en même temps que l'expectoration et qu'enfin les urines foncées la donnent plus souvent et plus fortement que les urines claires.

Rutimeyer, après 550 examens chez 40 malades constate la grande valeur de la diazoréaction pour le pronostic de la phtisie pulmonaire. En effet la réaction fut présente dans 85 0/0 des cas graves et seulement dans 9 0/0 des cas légers.

Iez a pu faire par le moyen de la diazoréaction des diagnostics précoces de phtisie pulmonaire dans des cas évoluant rapidement.

Tous ces auteurs ont fait leurs recherches chez l'adulte et se sont bornés presqu'exclusivement à étudier les formes subaiguës ou chroniques de tuberculose, en ne citant que quelques cas de granulie aiguë. C'est à Nissen que revient le mérite d'avoir bien étudié la diazoréaction dans les trois formes de la tuberculose pulmonaire, aiguë, subaiguë ou chronique de l'enfant. Il fit ses recherches à l'hôpital Elisabeth à St-Pétersbourg sur 78 enfants tuberculeux dont 47 furent autopsiés. Sur les 78 malades, 36 étaient atteints de pneumonie chronique et de ceux qui moururent, 14 furent autopsiés ; 47 avaient de la tuberculose miliaire, tous moururent et 33 furent autopsiés. Nissen répartit ces malades en trois groupes, de la manière suivante.

Dans le 1er groupe, la réaction n'est pas trouvée ou n'est trouvée que de temps en temps et le plus souvent peu marquée. C'est le cas de la pneumonie chronique caséeuse qui se termine par la mort, par la formation progressive de foyers caséeux et de cavernes sans poussée de tuberculose miliaire. Cette forme est plus fréquente chez les adultes que chez les enfants.

2e Groupe : La réaction apparaît, persiste un certain temps puis disparaît, reparaît bientôt pour persister finalement assez marquée pendant quelques jours ou quelques semaines avant la mort. C'est le cas de la pneumonie tuberculeuse chronique avec formation de tubercules et de tuberculose miliaire ; cette forme est très fréquente.

3e Groupe : Dans cette forme, la réaction n'est pas présente tout d'abord, et il n'existe que des signes de bronchite ou de catarrhe pulmonaire. Mais bientôt la réaction apparaît subitement et très fortement, se renforce jusqu'à la mort qui est en général rapide. C'est ce qui se passe dans les cas de tubercu-

lose miliaire aiguë typique, si fréquente chez les jeunes enfants qui sont bien plus disposés que l'adulte à faire de la tuberculose miliaire généralisée ayant pour point de départ un foyer tuberculeux local quelconque. »

Nissen rapporte ensuite avec détail des observations suivies d'autopsie qui lui ont permis d'arriver à ces conclusions. Il a souvent réussi à diagnostiquer de bonne heure, seulement en se fondant sur l'expérience acquise avec la diazoréaction, des tuberculoses latentes qui n'auraient pu être reconnues directement, et il continue :

« Ce qui est l'important pour nous c'est d'avoir avec la diazoréaction un signe objectif essentiel pour distinguer par des examens répétés de l'urine un processus tuberculeux des poumons. Cela est surtout très important chez les petits enfants lorsque manquent l'expectoration, la toux, souvent aussi la fièvre et lorsque les signes pulmonaires sont nuls ou peu marqués.

La recherche de la diazoréaction nous laisse souvent dans l'incertitude lorsqu'il s'agit de pneumonie caséeuse chronique qu'il est généralement facile de reconnaître à la persistance opiniâtre de l'infiltration, à l'amaigrissement progressif, à la fièvre atypique et à la formation éventuelle de cavernes, tandis qu'elle nous donne un renseignement précieux pour le diagnostic souvent si difficile de la tuberculose miliaire évoluant en silence, sans foyer tuberculeux local appréciable et le plus souvent, sous l'apparence d'une bronchite ou d'une broncho-pneumonie aiguë. Elle supplée alors d'une façon décisive à l'absence d'autres symptômes appréciables pour le diagnostic et le pronostic.

Il ne me paraît pas douteux que la présence passagère ou persistante de la réaction dans l'urine est en relation dans le

plus grand nombre des cas avec la formation d'une tuberculose miliaire localisée ou généralisée. Les périodes d'apparition de la réaction séparées par des périodes de disparition, correspondent dans une certaine mesure aux poussées successives des tubercules dans le cours de la tuberculose miliaire subaiguë, tandis qu'une apparition soudaine et persistante, coïncident avec un affaiblissement prolongé du malade, correspond à la tuberculose miliaire aiguë. Il ne me paraît pas que l'éruption des tubercules et l'apparition de la réaction dans les urines aient lieu en même temps, car *tous* les cas qui se terminèrent en revêtant l'aspect d'une broncho-pneumonie mais qui à l'autopsie montrèrent une éruption de tubercules gris tout à fait récents, mais pas très abondants, ne présentèrent pas la diazoréaction avant la mort. Les bacilles jetés dans le sang vont se disperser dans les organes et y produisent des tubercules miliaires, mais il se passe un certain temps jusqu'à ce qu'ils soient assez nombreux et assez développés pour pouvoir verser dans les humeurs et de là dans les urines leurs produits de transformation.

Après un certain temps l'échange actif entre les tissus malades et les tissus sains ne se fait probablement plus à cause de l'évolution progressive des corpuscules et de la résistance suffisante de l'organisme, et l'urine ne présente plus de diazoréaction jusqu'à ce qu'il se produise une nouvelle poussée. Deux fois en effet sur les 33 autopsies, le malade fut enlevé par une complication (pneumothorax) très vite après la poussée de tubercules et la réaction n'apparut pas dans les urines. Mais dans les 31 autres autopsies de tuberculose miliaire, la réaction fut presque constante aussi bien dans les formes subaiguës que dans les formes aiguës (2 à 30 jours) et elle se maintint sans

interruption et très marquée, même jusqu'au moment de la mort. »

Puis Nissen complète cette remarquable étude par quelques considérations sur la diazoréaction au cours de la méningite tuberculeuse. Il constate, comme on pouvait s'y attendre *à priori*, que la réaction n'apparaît que comme la manifestation d'une tuberculose miliaire généralisée et durant depuis un certain temps, tandis que, si la méningite n'est qu'un accident terminal et à évolution rapide de la pneumonie caséeuse chronique par exemple, ou bien d'une infection aiguë, d'origine ganglionnaire, on ne rencontrera pas la diazoréaction surtout si une réaction inflammatoire rapide arrête l'extension des tubercules. Nissen s'appuie sur 15 cas de méningites tuberculeuses, tous mortels et dont 14 furent suivis d'autopsie. Dans 10 cas la réaction fut positive et dans 5 cas elle resta négative. Parmi les 10 cas positifs, elle apparut dans deux cas longtemps avant une manifestation méningée quelconque, dans 7 cas, 4, 5, ou 8 jours seulement avant, enfin dans 1 cas, quatre jours après l'apparition des symptômes méningitiques.

Dans les cinq cas où la réaction fut absente, on trouva à l'autopsie :

Trois fois, de la tuberculose miliaire récente avec des granulations pour la plupart grises et transparentes.

Une fois une infiltration caséeuse superficielle des poumons.

Une fois une tuberculose enkystée des autres organes.

Puis Nissen rapporte les observations de six méningites non tuberculeuses, dont trois étaient des méningites simples et trois des méningites cérébro-spinales épidémiques. Cinq fois l'autopsie permit de vérifier le diagnostic, un des malades guérit. La diazoréaction fut absente chez ces six malades. D'où Nissen arrive

à la conclusion que au cours d'une maladie à symptômes méningitiques l'absence de la diazoréaction permet d'éliminer la fièvre typhoïde tandis que sa présence dans une affection cérébrale, une fois la fièvre typhoïde et certaines maladies éruptives éliminées, indique une méningite tuberculeuse et que le pronostic peut sans danger d'erreur être considéré comme fatal.

L'absence de la réaction au cours d'une maladie méningitique ne permet d'exclure ni la méningite tuberculeuse, ni la méningite suppurée, ni la méningite cérébro-spinale, ni une affection cérébrale bénigne, ce qui permet de considérer la guérison comme étant possible.

Nous avons institué pour vérifier les assertions des auteurs une série d'expériences chez les phtisiques. Nos recherches ont porté sur 44 malades chez lesquels nous avons pratiqué environ 250 examens d'urine et nous sommes arrivé à des résultats conformes à ceux des auteurs.

Nous avons constaté en effet :

L'absence de la réaction chez 24 de nos malades qui pendant le temps de l'examen parfois très court il est vrai, étaient pour la plupart apyrétiques et relativement bien.

Huit présentèrent les teintes orange et rouge-orange (R μ), mais peu fréquentes et de courte durée. Deux étaient cependant bien gravement malades.

Neuf présentèrent des teintes rouges R, parfois R2, fréquemment et souvent pendant 4, 5, 6 jours de suite. Leur état général était grave et ils avaient une fièvre oscillant autour de 38°5 ou de 39°.

Enfin trois malades moururent pendant le temps d'observation, parmi eux deux présentèrent pendant quelques jours avant

leur mort une réaction caractéristique R, le 3e une teinte orange qui tendait à se renforcer lorsque survint la mort.

De ces expériences on peut conclure que la diazoréaction au cours de la phtisie pulmonaire a une grande valeur pour le pronostic et que son apparition graduelle et prolongée est l'indice d'une poussée nouvelle de la maladie, qui peut mettre en danger la vie du malade.

Avant de clore ce chapitre disons que la diazoréaction est rare dans les tuberculoses chirurgicales bien localisées, ainsi que cela ressort des observations de Nissen, de Feer, de Greene. Mais qu'elle paraît être très fréquente dans les tuberculoses chroniques généralisées, en particulier dans la tuberculose péritonéale et ganglionnaire des enfants, ainsi que cela ressort des observations de Rutimeyer et des observations que je rapporte à la fin de ce travail. Deux malades présentèrent de la péricardite chronique avec cirrhose cardio-tuberculose et un autre la maladie bronzée d'Addison par participation des capsules surrénales à l'infection tuberculeuse.

Il y aurait là un sujet du plus haut intérêt à étudier, car la diazoréaction semble devoir apporter un appoint décisif au diagnostic souvent si difficile de ces formes de tuberculose chronique.

CONCLUSIONS

1° La diazoréaction d'Ehrlich est un procédé d'investigation clinique général susceptible de rendre les plus grands services au médecin.

2° Elle peut aider au diagnostic d'un grand nombre de maladies fébriles parmi lesquelles on doit placer en première ligne la fièvre typhoïde, et de certaines maladies apyrétiques telles que les formes apyrétiques de la tuberculose.

3° Elle a une grande valeur pour le pronostic de la plupart des maladies dans lesquelles elle apparaît, en fournissant un signe objectif, facile à rechercher et à estimer, de l'état de souffrance de l'organisme, sous l'influence de causes déterminées.

4° Dans la fièvre typhoïde, la diazoréaction peut être considérée comme constante du sixième au dixième jour environ.

5° Elle peut apparaître déjà le deuxième jour au soir, mais en général elle ne se montre que le 3e, 4e, 5e ou 6e jour.

6° Elle dure un temps variable proportionné en général à la durée et à la gravité de l'infection typhique, temps qui varie de un ou deux jours ce qui est exceptionnel, à une ou deux semaines ce qui est la règle.

7° Elle atteint rapidement son maximum d'intensité, s'y maintient quelques jours, puis s'atténue progressivement et disparaît un peu avant, ou pendant ou après la défervescence. Dans le 1er cas elle peut permettre d'annoncer la chute de la température.

8° Elle réapparaît dans les recrudescences et les rechutes. Elle peut les faire prévoir dans les cas, assez rares il est vrai, où elle se montre avant l'élévation thermique.

9° La constance de la diazoréaction au cours de la fièvre typhoïde et son absence dans l'embarras gastrique fébrile en font un des meilleurs signes diagnostiques entre ces deux affections.

10° La diazoréaction est fréquente chez les malades en puissance de tuberculose. Elle a une grande valeur pour le pronostic de la phtisie pulmonaire, car elle paraît survenir surtout à la suite des poussées nouvelles de tuberculose autour des foyers anciens.

11° Elle est presque constante dans la granulie aiguë et ne peut servir en aucun cas au diagnostic différentiel de cette affection avec la fièvre typhoïde.

12° On est autorisé à admettre avec une très grande vraisemblance la présence de la tuberculose lorsque l'on constate *pendant longtemps* une réaction caractéristique *sans fièvre*.

OBSERVATIONS

I. — Observations de fièvre typhoïde.

Observation 1. — *Fièvre typhoïde grave.*

Paul D..., 14 ans 1/2, entre le 21 mars 1898, salle Bouchut, n° 13, hôpital des Enfants-Malades.

Antécédents héréditaires. — Père mort de cirrhose atrophique probable. Mère bien portante. Un de ses frères est mort de convulsions, l'autre est bien portant.

Antécédents personnels. — Bien portant jusqu'à l'âge de 8 ans. Il aurait eu alors une néphrite, mais sans qu'on puisse trouver de maladies infectieuses antérieures.

Maladie actuelle. — Il y a un mois : refroidissement, fièvre, constipation, perte de l'appétit. Le malade ne reçoit à ce moment aucuns soins spéciaux.

Depuis quelques jours : sommeil invincible, selles jaunes, ocreuses, fétides ; tremblement des lèvres et de la langue, qui est blanche, chargée, rouge sur les bords ; vomissements ; gargouillement dans la fosse iliaque droite ; taches rosées lenticulaires ; grosse rate appréciable sur une hauteur de cinq centimètres; épistaxis; quelques râles dans la poitrine, tousse un peu. A son entrée à l'hôpital le 6e jour de la fièvre typhoïde le malade avait une température vespérale de 39° 2.

Le séro-diagnostic se montre positif le 7e jour.

Traitement. — L'enfant est mis au régime lacté et reçoit de l'extrait mou de quinquina.

Le 16e jour on constate que l'enfant a deux abcès aux fesses.

La température se maintient jusqu'à la fin du 4e septénaire autour de 39°, en présentant une légère élévation au cours du 5e septénaire, ce

qui fait penser à une recrudescence de l'infection typhique. On observe en effet deux taches rosées lenticulaires nouvelles, le 28e jour. A partir de ce moment la défervescence commence par être complète le 36e jour de la maladie.

Le pouls a toujours été bon et n'a pas dépassé 100 pulsations à la minute.

Les urines contenaient de l'indican et des traces d'albumine. Leur quantité était très variable suivant les jours, de 300 à 2000 centimètres cubes par 24 heures.

La diazoréaction fut recherchée pour la 1re fois le neuvième jour de la maladie et fut trouvée extrêmement intense (R^3 et D^3). Le liquide prenait une teinte rouge, vin de Bordeaux.

Le deuxième jour la réaction fut aussi intense. Puis elle diminua progressivement et disparut le 15e jour, tandis que la courbe thermique ne se modifiait pas, à cause probablement de la présence des abcès.

La diazoréaction réapparaît peu à peu durant le quatrième septénaire, en même temps que la température s'élève légèrement, indiquant une recrudescence de l'infection. Le 28e jour, la coloration du liquide atteint même la teinte R^2, qui s'atténue ensuite progressivement, au fur et à mesure que se fait la défervescence, en passant par les tons orangés puis les tons jaunes des urines normales.

Observation 2. — *Fièvre typhoïde.*

28 *mars* 1898. — Suzanne F..., 6 ans 1/2. Entre le 21 mars 1898, salle Parrot, n° 9 *bis*, hôpital des Enfants-Malades.

Antécédents héréditaires. — Parents bien portants, deux frères bien portants.

Antécédents personnels. — Pas de maladies antérieures. Elle boit de l'eau de Seine non filtrée.

Maladie actuelle. — Depuis quelque temps soif vive, perte de l'appétit, vomissements. Il y a huit jours diarrhée abondante pendant deux jours.

Le 21 *mars.* — Langue saburrale, chargée et rouge sur les bords ; facies amaigri ; respiration un peu suspirieuse, râles ronflants dissémi-

nés dans la poitrine. Mais pas de rate grosse, pas de taches rosées lenticulaires.

La température est de 39°8. Pouls 140.

Le huitième jour de la maladie, séro-diagnostic positif.

Traitement. — Quinquina 1 à 2 grammes par jour.

La fièvre typhoïde suit une marche normale, la défervescence se fait au cours du troisième septénaire.

La diazoréaction, recherchée pour la première fois le dixième jour, est extrêmement prononcée R^3 et D^3, puis diminue progressivement, pour disparaître lorsque l'apyrexie s'établit.

Observation 3. — *Fièvre typhoïde grave.*

17 *mars* 1898. — Charles G..., 23 ans, chauffeur, entre le 17 mars 1898, salle A. des Hommes, n° 1, hôpital Boucicaut.

Fièvre typhoïde grave, au huitième jour environ. Stupeur profonde; nombreuses taches rosées lenticulaires ; langue sèche, brunâtre ; constipation, pas de gargouillement dans la fosse iliaque droite. Rate volumineuse, matité perceptible sur une étendue de quatorze centimètres. Epistaxis : râles sibilants dans la poitrine. Rien au cœur.

Le 21 *mars*. — Séro-diagnostic positif.

La température oscille pendant le 2e et le 3e septénaires entre 39° et 40°. Puis la défervescence se fait du 21e au 28e jour.

La diazoréaction recherchée pour la première fois le 9e jour est très marquée (R^2), si l'on considère seulement la coloration du liquide et de l'écume, mais le dépôt vert est nul ($D = 0$). Elle se maintient aussi intense pendant 4 jours, puis diminue, pour augmenter bientôt de nouveau en même temps que la température atteint 40° 2. Mais, deux jours après, la défervescence commence et la diazoréaction disparaît.

Observation 4. — *Fièvre typhoïde très grave.*

Rose D..., 23 ans, couturière, entre le 19 mars 1898, salle A. des femmes, n° 10, hôpital Boucicaut.

Pas de renseignements précis sur ses antécédents et sur la maladie qui l'amène à l'hôpital.

On constate à son entrée : Etat de stupeur assez prononcé, quoique la malade réponde aux questions qu'on lui pose. Superbe éruption de taches rosées lenticulaires, la rate n'est pas appréciable, constipation depuis plusieurs jours, la fosse iliaque droite n'est pas douloureuse.

La réaction d'Ehrlich est très marquée.

Ecoulement sanglant et fétide par le vagin.

La température est de 40°2 à son entrée.

Le 21 *mars*. — Sérodiagnostic négatif.

La malade est envoyée en chirurgie pour y être examinée. On pense en effet à une infection puerpérale à la suite d'une fausse couche non avouée par la malade.

A l'examen des organes pelviens, on ne trouve rien d'anormal et la malade est renvoyée en médecine.

Le 22. — Nouvelle recherche de la diazoréaction qui est encore très nette.

Le 25. — Nouveau sérodiagnostic négatif, qui fait écarter encore une fois le diagnostic de fièvre typhoïde.

La courbe thermique est du reste irrégulière, oscillant de 40°3 à 38° et même à 37°4.

Le 26. — La malade meurt.

A l'autopsie, on constate une belle fièvre typhoïde au 14e jour. Du sang pris dans le cœur, donne une réaction agglutinante positive. Rien d'anormal du côté des organes génitaux.

Ainsi le séro-diagnostic a été négatif au 9e et au 13e jour de la maladie tandis que la diazoréaction était présente.

Observation 5. — *Fièvre typhoïde.*

André M..., 10 ans, entre le 15 avril 1898, salle Bazin, n° 22, hôpital des Enfants-Malades.

Fièvre typhoïde classique, au début du 2e septénaire. Le séro-diagnostic dans cette observation encore est retardé. Il est négatif le 8e jour, alors que le malade a déjà des taches rosées. Une nouvelle prise de sang eut lieu le 11e jour et le séro-diagnostic fut alors positif.

La diazoréaction, recherchée pour la première fois le 11e jour, est

très marquée. Elle persiste jusqu'à la fin de la défervescence mais en s'atténuant progressivement.

Observation 6. — *Fièvre typhoïde grave.*

Jean-Baptiste G..., 10 ans, entre le 20 avril 1898, salle Bazin, n° 6, hôpital des Enfants-Malades.

Fièvre typhoïde grave, séro-diagnostic positif. La température se maintient autour de 40° jusqu'à la fin du 3e septénaire, puis tombe peu à peu au cours du 4e.

La diazoréaction se maintient très marquée (R^2) pendant le 2e et le 3e septénaire, puis s'atténue et disparaît en même temps que la défervescence se fait.

Observation 7. — *Fièvre typhoïde.*

Emile G..., 7 ans, entre salle Bazin, n° 8, à l'hôpital des Enfants-Malades.

Fièvre typhoïde normale de moyenne intensité, défervescence au cours du 3e septénaire.

Séro-diagnostic positif. La diazoréaction recherchée pour la première fois le 9e jour est positive et très marquée, se maintient ainsi pendant 10 jours puis diminue progressivement pour disparaître avec la fièvre.

Observation 8. — *Fièvre typhoïde.*

Joséphine S..., 13 ans, entre le 15 octobre 1898, salle Henri Roger, n° 1, hôpital des Enfants-Malades.

Fièvre typhoïde légère au 8e jour.

Séro-diagnostic positif. Diazoréaction positive qui disparaît en même temps que s'établit la défervescence au commencement du 3e septénaire.

Observation 9. — *Fièvre typhoïde.*

Lucien G..., soigné à la salle Bazin, n° 17, hôpital des Enfants-Malades.

Fièvre typhoïde légère. Diazoréaction positive dès l'entrée à l'hôpital, disparaît lorsque la fièvre tombe.

Observation 10. — *Fièvre typhoïde.*

Ernest V..., 13 ans, entre à la salle Bazin, n° 22, hôpital des Enfants-Malades.

Fièvre typhoïde légère, séro-diagnostic positif. La diazoréaction n'est caractéristique que le jour de son entrée à l'hôpital qui correspond environ au 8e jour de la maladie. Cette disparition si rapide de la diazoréaction doit peut-être être rapprochée de la rechute que ce malade fit au cours de sa convalescence.

Observation 11. — *Fièvre typhoïde très légère.*

Gaston B..., 11 ans, entre le 9 mai 1898, salle Bouchut, n° 7, hôpital des Enfants-Malades.

Fièvre typhoïde très légère au 8e jour environ ; taches rosées lenticulaires, diarrhée, mais état général très bon. La défervescence se fait déjà au cours de la 2e semaine ; la diazoréaction est marquée et persiste pendant quatre jours.

Séro-diagnostic positif.

Observation 12. — *Fièvre typhoïde.*

Jules L..., 25 ans, cuisinier, entre le 12 février 1898, à la salle A. des Hommes, n° 2, hôpital Boucicaut.

Rechute de fièvre typhoïde. Nous observons le malade un mois après son entrée à l'hôpital. Guéri de sa première atteinte de fièvre typhoïde, il vient de faire une rechute à la suite d'une imprudence.

La diazoréaction est très marquée, coïncide avec l'élévation thermique et disparaît avec elle. Le séro-diagnostic est positif.

Observation 13. — *Fièvre typhoïde.*

Marguerite D..., 16 ans, domestique, entre le 31 mars 1898, salle Vulpian, n° 3, hôpital Beaujon.

Fièvre typhoïde légère au 5e jour. Début de la défervescence le 9e jour, mais celle-ci est interrompue le 12e jour par une recrudescence qui dure 4 jours.

Séro-diagnostic positif. En examinant les urines on constate que la diazoréaction qui était absente au cours de la défervescence a reparu, quoique très faible (R μ) pendant la recrudescence pour disparaître ensuite.

II. — Observations diverses.

Observation 14. — *Tuberculose chronique et cirrhose cardio-tuberculeuse.*

27 *janvier* 1898. — Joseph A..., 14 ans 1/2, verrier, entre salle Bazin, n° 21, hôpital des Enfants-Malades, le 22 janvier 1897.

Antécédents héréditaires. — Père et mère morts de cause inconnue. Deux frère et sœur morts l'un à 12 ans et l'autre à 1 an de cause inconnue également.

Antécédents personnels. — En septembre 1896, bronchite avec toux violente, et crachats sanglants.

En octobre, le ventre augmente de volume progressivement et la toux diminue de fréquence. Appétit assez bon, pas de diarrhée mais digestion un peu difficile.

Appareil respiratoire : thorax évasé à sa partie inférieure, matité étendue derrière le manubrium, débordant à droite et à gauche en une zone de submatité de deux centimètres de large. Diminution du murmure vésiculaire dans les deux sommets. Submatité à la base du côté droit, inspiration rude et un peu soufflante, râles fins, humides aux deux temps.

Abdomen : foie augmenté de volume, dépasse le rebord des fausses côtes de deux centimètres. Ascite abondante dont la limite supérieure est à trois centimètres au-dessus de l'ombilic.

Le cœur ne présente rien de particulier à l'auscultation.

Le malade est apyrétique, son état reste stationnaire. Neuf ponctions

abdominales sont pratiquées, dans le courant de l'année, le malade se cachectise peu à peu, sans que d'importantes modifications se produisent dans son état local.

Il n'a presque jamais de fièvre, à peine un jour ou deux par mois sa température dépasse-t-elle 38°. Mais en janvier 1898, la fièvre s'allume et atteint même 40°3. Les forces diminuent, les urines sont rares, albumineuses, et le malade meurt le 25 janvier 1898.

A l'autopsie on trouve une tuberculose chronique viscérale généralisée, foyers tuberculeux dans les deux sommets des poumons, avec adhérences pleurales et péricardiques complètes, péritonite tuberculeuse chronique, et ganglions mésentériques caséifiés.

La diazoréaction fut trouvée à maintes reprises chez ce malade et en général elle fut très marquée.

Elle augmentait progressivement, atteignait son maximum en quelques jours puis diminuait peu à peu et disparaissait pour réapparaître quelque temps après, sans qu'on put constater la raison de ces alternatives de présence ou d'absence.

Ce malade vient confirmer la thèse d'Ehrlich que : toutes les fois que l'on constate pendant longtemps une réaction caractéristique sans fièvre, on a très probablement affaire à la tuberculose.

Observation 15. — *Tuberculose chronique généralisée.*

Antoine C..., 14 ans, entre le 16 février 1898, salle Bazin, n° 13, hôpital des Enfants-Malades.

Pas d'antécédents.

Etat actuel. — Enfant très amaigri, très cachectique. La peau est sèche, très foncée, très pigmentée, taches brunes sur les conjonctives, pas de pigmentation de la muqueuse buccale.

Poumons : matité à la base droite, diminution du murmure vésiculaire, perte de l'élasticité sous le doigt. Skodisme de la région sous-clavière droite, en ce point respiration presque soufflante, expiration prolongée.

Abdomen ballonné, diarrhée.

Foie hypertrophié, mesure 23 centimètres dans la ligne axillaire. Rate normale. La fièvre oscille entre 39° 5 et 38°.

La cachexie va en progressant et emporte le malade le 19 mars 1898.

A l'autopsie on trouve une tuberculose généralisée à petits nodules caséeux de la grosseur d'une tête d'épingle, à côté se trouvent de petites granulations miliaires aiguës récentes.

Ces deux formes de tuberculose se rencontrent dans les poumons, le foie, la rate, les reins, le péritoine, les intestins et les capsules surrénales.

La diazoréaction est recherchée à plusieurs reprises et elle est toujours trouvée positive, excepté le jour même de la mort, où elle ne se montra pas.

Vu :
Le Président de la thèse,
CH. POTAIN.

Vu :
Le Doyen,
P. BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE

Ehrlich. — *Zeitschrift für klin. Med.*, 1882, p. 285.
— *Charité Annalen*, 8. Jahrgang, 1883, p. 148.
— *Deutsche mediz. Wochenschr.*, 1883, n° 38.
— *Deutsche mediz. Wochenschr.*, 1884, p. 419, n° 27.
— *Charité Annalen*, 1886.

Brecht. — *Die diagnostische Bedeutung der Diazoreaction*, Dissert., Berlin, 1883.

Fischer Bruno. — *Die Diazoreaction bei Morbillen, Pneumonie und typhus exanthematicus*, Berlin, 1883.

Lœvinson (**Emile**). — *Ueber die Ehrlich'sche Diazoreaction inbesonders bei der Lungenphtisie*, Dissert., Berlin, 1883.

Escherich. — Zur diagnostisch'schen Bedeutung der Diazoreaction, *Deutsche mediz. Wochenschrift*, 1883, n° 45.

Penzoldt. — *Berliner klin. Wochenschr.*, 1883, n° 14, p. 201.
— *Berliner klin. Wochenschr.*, 1883, p. 755.

Petri. — *Zeitschrift f. klin. Mediz.*, 1883, Bd 6, p. 472.
— *Zeitschrift f. klin. Mediz.*, 1884, H. 5, p. 500.

Oliva. — *Rivista clinica*, marzo 1885.

Georgiewsky. — *Wratsch*, 1883, n° 28 et *Deutsche med. Wochenschr.*, 1883, n° 48 et n° 45.

Grundies. — Mitteilungen ueber Diazoreaction bei Phtisis *Zeitschr. f. klin. Med.*, 1884, Bd VIII, p. 364.

Spiethoff. — *Ueber Erlich's Diazoreaction, ein Beitrag zur Chemie des Urins.* Inaug. Dissert., Berlin, 1884.

Taylor. — *Lancet*, 4 mai 1889 et *Schmidt's Jahrbücher*, 1890.
— *Ueber Ehrlich's Diazoreaction*, 1884.

Brehmer. — *Das Verhalten des Urins der Schwindsüchtiger*, Inaug. Dissert, Leipsig, 1884.

Germain Sée. — *De la phtisie bacillaire du poumon.* Paris, 1884, p. 327 à 330.

Oppenheim. — *Ueber die gelbe Diazoreaction.* Dissert., Berlin, 1885.

Brewing. — *Zeitschrift für klinische Medizin*, 1886, Bd 10.

Goldschmidt. — Ueber dem diagnostischen Werth der diazor. *Münch. med. Wochenschr.*, 1886, n° 35.

Mehlenfeldt. — Ueber die Bedeutung der Ehrlischen Reaction in diagn. und progn. Hinsicht. *Wratsch*, 1886, p. 148.

Cnopf. — *Diazoreaction und Lungenphtisie* (Nurnberg, 1887). Dissert. Würtzburg.

Bagnacci. — Contribuzione allo studio della reazione diazobenzoica di Ehrlich, 1888. *Bulletin de la Soc. des sciences médicales de Sienne*, 1888, p. 286-292.

Lœwe. — Ueber das Auftreten der rothen Diazoreaction Ehrlich's bei Krankheiten. *Pract. Arzt.*, 11 juin 1888.

Anchisi. — De la diazoréaction de l'urine. *Gaz. d. osped*, 1888, n. 79.

Cutler. — *Boston med. and surg. Journ. CXXI*, 26 décembre 1889 et *Schmidt's Jarhb.*, 1890, p. 228.

Rütimeyer. — *Corresp. Blatt. für Schweizer Aerzte*, 1890, p. 186.

Agello. — *Centr. Bl. f. innere Mediz*, 1891.

Luzzatto. — *Rivista clinica*, 1890 (Compte rendu dans : *Rev. veneta di sc. med.* Venezia, 1891).

Tessari. — Diazoréact. d'Ehrlich. *Riv. veneta*, 1891, et *Riv. veneta di sc. med.* Venezia, 1893, XIX, 493 à 523 (traduit in *Jahresbücher f. Kinderheilk.*, XXXVIII).

Edwards. — La réaction d'Ehrlich dans la fièvre typhoïde. *Med. News*, 2 avril 1892 et *Revue de Hayem*, 40.

V. Jaksch. — *Klinische Diagnostik inn. Krankh.* Wien, 1892.

Feer. — Auftreten der Diazoreaction im Harn. *Jahresbücher f. Kinderheilk.*, Bd 33, H. 3, 1892.

Munson et **Oertel.** — La cause de la diazoréaction et sa valeur diagnostique. *N.-York med. journ.*, 4 février 1893.

Karthin. — Note sur la diazoréaction. *Med. News*, 27 mai 1893 (*Central. Bl. f. inn. Mediz.*, 1894).

Grove. — *Practitioner*, mars 1894.

Nissen. — *Jahrbuch. f. Kinderheilk.*, XXXVIII, 1894, p. 145.

Lapchine. — *Wratchebnia Zapiski*, 1896, n° 3.

Dolgoff. — Joujno Rous. *Med. gaz.*, 1896, n° 19.

Greene. — Récents progrès dans le diagnostic différentiel de la fièvre typhoïde. *Med. Record*, 14 novembre 1896.

Jez. — *Wiener mediz. Wochenschr.*, 19 décembre 1896, n° 52.

Attehote. — *Dietskoïe bolnitzy*, Sv. Olgni, 1895, n° 190.

Kisel. — *Med. Obosr.*, 1897, Moscou, p. 589.

— La diazoréaction chez les enfants. *Dietsk. med.*, 1896, p. 118.

Sahli (H.). — *Lehrbuch der klinischen Untersuchungsmethoden* (traduit du russe), 1896, p. 408.

Aaser. — Om Diazoreactionen. *Fidskrift f. d. Norske Laegefor*, Christiania, 1897, Bd XVII, p. 263 à 269.

Umikoff. — Diazoreaction im Harne der Sæugelinge. *Iahrb. f. Kinderheilk.*, 1897, Bd XLIV, p. 335 et Bd XLVI, p. 20.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

PRÉFACE 5

INTRODUCTION 7

CHAPITRE PREMIER. — **La diazoréaction au point de vue chimique** 11

1° Considérations théoriques 11
2° Des premiers réactifs employés. 13
3° Du réactif définitif et des raisons qui l'ont fait adopter . 15
4° De la diazoréaction 18
A. — Diazoréaction proprement dite 18
B. — Des pseudo-réactions. 21
5° De la cause de la diazoréaction 23

CHAPITRE II. — **La diazoréaction au point de vue clinique.** 31

A. — Absence de la diazoréaction dans les urines normales. 31
B. — La diazoréaction dans les urines pathologiques. . . . 31
1re catégorie : Maladies apyrétiques 32
2e catégorie : Maladies fébriles 33
1er groupe : Maladies où la diazoréaction est constante ou presque constante 34
2e groupe : Maladies où la diazoréaction est tantôt présente, tantôt absente. 34
3e groupe : Maladies où la diazoréaction est presque toujours absente 35
C. — La diazoréaction au cours de quelques maladie spéciales 37
1° La diazoréaction et la fièvre typhoïde. 37
2° La diazoréaction dans les autres maladies du 1er groupe. 47
3° La diazoréaction dans les maladies du 2e groupe. . . . 49

4° Absence de la diazoréaction dans les maladies du 3e groupe. 54
5° La diazoréaction et la tuberculose 55

Conclusions 65

Observations. 67

Bibliographie. 77

Imp. G. St-Aubin et Thevenot. — J. Thevenot, successeur, St-Dizier (Haute-Marne)

Fièvres Typhoïdes

Jours de la maladie	0e	1e	2e	3e	4e	5e	6e	7e	8e	9e	10e	11e	12e	13e	14e	15e	16e	17e	18e	19e	20e	21e	22e	23e	24e	25e	26e	27e	28e	29e	30e	31e	32e	33e	34e	35e	36e	37e	38e	39e	40e	41e	42e	43e	44e	45e	46e	47e	48e	49e	50e	51e	52e	53e	54e	55e	56e	57e	58e	59e
N°1 Paul D. 14 ans ½ sans profession	—	—	—	—	—	—	—	....	—	R3 D3	R3 D3	R2 O	R1 D2	R1 D2	R1 O	O Dμ	O Dμ	O O	O O	O O	O O	or O	or	—	Rμ O	Rμ	—	—	R2 D1	R1 D1	or O	or O	or O	—	O O	or O	—	O O	O O	—	O	—	—	O	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
N°2 Suzanne F. 6 ½						?	?	—	— S+	—	R3 D3	R3 D3	R2 D2	R1 D2	R2 D2	R2 D2	Rμ D1	or D1	R1 D1	Rμ O	O O	O O	O	O	—	O	O	—	—	O	O	—	—	O	O	—	—	O	—	O	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
N°3 Charles G. 23 ans Chauffeur									—	R2 O	R2 O S+	R2 O	R2 O	R1 O	R1 Dμ	R1 O	R1 O	Rμ D1	R2 D3	R2 D3	Rμ D1	O O	O	O	O	—	O	—	O	O	—	—	—	—	—	—	—	—	—	O	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
N°4 Rose D. 23 ans Couturière								—	R2 O	— S-	R1 O	—	—	— S-	†	S+																																																											
N°5 André M. 10 ans sans profession									— S-	—	—	R2 D3 S+	R2 D2	R2 D2	R2 D2	R2 D3	R2 D2	R2 D2	R1 D1	R1 Dμ	R1 O	Rμ O	Rμ O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O
N°6 Jean Baptiste G. sans profession, 10 ans						—	R2 Dμ S+	R2 D2	R2 D1	R2 D2	R2 D2	R2 D1	R2 D1	R2 D2	R2 D2	R2 D2	R2 D1	R2 D1	R2 D1	R2 D2	R2 D3	Rμ D1	R1 D2	R1 D2	or	—	R1 D1	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O
N°7 Émile G. 7 ans									—	R2 S+	R1 D2	R2 D2	R2 D2	R2 D2	R2 D1	R2 D2	R2 D1	R2 D1	—	R2 D3	R1 D3	R2 D2	R1 D3	or O	Rμ O	Rμ O	Rμ O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O	O O
N°8 Joséphine St. A. sans profession, 13 ans									—	—	R S+	R	R	R	R	R	Rμ	or	or	or	or	O	O	....	....																																													
N°9 Lucien G. 11 ans sans profession									R	R S+	R	R	R	R	Rμ	R	Rμ	or	or	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....
N°10 Ernest V. 13 ans sans profession									R1	or	or	or	or	or S+	or	or S+	or	....	....	....	....	....	....	....	....	—	—	—	....	—	—	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....	....
N°11 Gaston B. 11 ans sans profession									—	—	R1 Dμ S+	R2 D1	R1 Dμ	R1 O	O					O		O																		

Imp. G. Saint-Aubin et Thevenot. — J. Thevenot, successeur, Saint-Dizier